



EDITIA A 18-A

# HARRISON

MANUAL DE **MEDICINĂ**

LONGO | FAUCI | KASPER  
HAUSER | JAMESON | LOSCALZO





**HARRISON'S MANUAL OF MEDICINE, 18th Edition**

Dan L. Longo, MD

Copyright © 2013, 2009, 2005, 2002, 1998, 1995, 1991, 1988 by The McGraw-Hill Companies, Inc.  
All rights reserved.

**HARRISON. MANUAL DE MEDICINĂ**

Dan L. Longo

Copyright © 2014, 2019 Editura ALL

---

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**

**LONGO, DAN L.**

**Harrison: Manual de medicină / Dan L. Longo; trad.:**

Ana-Irina Gruescu. – București: Editura ALL, 2014

Index

ISBN 978-606-587-332-2

I. Gruescu, Ana-Irina (trad.)

61

---

Toate drepturile rezervate Editurii ALL.

Nicio parte din acest volum nu poate fi copiată

fără permisiunea scrisă a Editurii ALL.

Drepturile de distribuție în străinătate aparțin editurii.

All rights reserved. The distribution of this book outside Romania, without the written permission of ALL, is strictly prohibited.

Copyright © 2014 by ALL.

**Editura ALL:**

Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,

sector 6, cod 060512 – București

Tel.: 021 402 26 00

Fax: 021 402 26 10

Distribuție: 021 402 26 30;

021 402 26 33

Comenzi: comenzi@all.ro

**www.all.ro**

Redactare: Bianca Vasilescu

Tehnoredactare: Liviu Stoica

Corectură: Liliana Urian

Design copertă: Alexandru Novac



EDITIA A 18-A

# HARRISON

## MANUAL DE MEDICINĂ

LONGO | FAUCI | KASPER  
HAUSER | JAMESON | LOSCALZO



# EDITORI

## **Dan L. Longo**

Professor of Medicine, Harvard Medical School;  
Senior Physician, Brigham and Women's Hospital;  
Deputy Editor, *New England Journal of Medicine*,  
Boston, Massachusetts; Adjunct Investigator,  
National Institute on Aging, National Institutes of Health,  
Bethesda, Maryland

## **Anthony S. Fauci**

Chief, Laboratory of Immunoregulation;  
Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases,  
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

## **Dennis L. Kasper**

William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of  
Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School;  
Director, Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham  
and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

## **Stephen L. Hauser**

Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman,  
Department of Neurology, University of California, San Francisco,  
San Francisco, California

## **J. Larry Jameson**

Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, University  
of Pennsylvania Perelman School of Medicine; Executive  
Vice-President, University of Pennsylvania Health System,  
Philadelphia, Pennsylvania

## **Joseph Loscalzo**

Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard  
Medical School; Chairman, Department of Medicine;  
Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston,  
Massachusetts



# CUPRINS

Colaboratori .....	xiii
Prefață .....	xv
Mulțumiri .....	xvii

## SECȚIUNEA 1 Îngrijirea pacientului spitalizat

1 Evaluarea inițială și documentele de internare pentru pacient .....	1
2 Dezechilibrele electrolitice/acido-bazice .....	3
3 Imagistica diagnostică în medicina internă .....	26
4 Proceduri realizate în mod frecvent de către medicii interniști .....	30
5 Principiile îngrijirii pacientului în stare critică .....	35
6 Durerea și managementul acesteia .....	40
7 Evaluarea statusului nutrițional .....	46
8 Nutriția enterală și parenterală .....	49
9 Transfuziile și terapia prin fereză .....	51
10 Îngrijirea paliativă și a pacientului în stadiu terminal .....	54

## SECȚIUNEA 2 Urgențele medicale

11 Colapsul cardiovascular și moartea .....	65
12 Șocul .....	69
13 Septicemia și șocul septic .....	74
14 Edemul pulmonar acut .....	78
15 Sindromul de detresă respiratorie acută .....	80
16 Insuficiența respiratorie .....	83
17 Starea de confuzie, de obnubilare și coma .....	86
18 Accidentul vascular cerebral .....	93
19 Hemoragia subarahnoidiană .....	103
20 Presiunea intracraniană crescută și traumatismele craniene .....	105
21 Compresia măduvei spinării .....	112
22 Encefalopatia hipoxică-ischemică .....	114
23 Status epilepticus .....	116



<b>24</b>	Cetoacidoza diabetică și coma hiperosmolară . . . . .	118
<b>25</b>	Hipoglicemia . . . . .	122
<b>26</b>	Urgențe infecțioase . . . . .	125
<b>27</b>	Urgențe oncologice . . . . .	133
<b>28</b>	Șocul anafilactic . . . . .	138
<b>29</b>	Mușcături, înțepături și intoxicații cu venin de organisme marine . . .	139
<b>30</b>	Hipotermia și degerăturile . . . . .	151
<b>31</b>	Boala de altitudine . . . . .	155
<b>32</b>	Intoxicația și supradozajul medicamentos . . . . .	159
<b>33</b>	Bioterorismul . . . . .	191

### SECȚIUNEA 3      Forme de prezentare și manifestare a bolilor

<b>34</b>	Febra, hipertermia și rash-ul . . . . .	209
<b>35</b>	Oboseala generalizată . . . . .	214
<b>36</b>	Scăderea în greutate . . . . .	218
<b>37</b>	Durerea toracică . . . . .	221
<b>38</b>	Palpitațiile . . . . .	225
<b>39</b>	Dispneea . . . . .	226
<b>40</b>	Cianoza . . . . .	229
<b>41</b>	Tusea și hemoptizia . . . . .	231
<b>42</b>	Edemul . . . . .	235
<b>43</b>	Durerea abdominală . . . . .	239
<b>44</b>	Greața, vărsăturile și indigestia . . . . .	244
<b>45</b>	Disfagia . . . . .	248
<b>46</b>	Diareea, constipația și malabsorbția . . . . .	253
<b>47</b>	Hemoragia gastrointestinală . . . . .	261
<b>48</b>	Icterul și evaluarea funcției hepatice . . . . .	266
<b>49</b>	Ascita . . . . .	275
<b>50</b>	Limfadenopatia și splenomegalia . . . . .	278
<b>51</b>	Anemia și policitemia . . . . .	283
<b>52</b>	Azotemia și tulburările urinare . . . . .	287
<b>53</b>	Durerea și inflamația articulară . . . . .	294
<b>54</b>	Durerile cervicale și dorsolombare . . . . .	298
<b>55</b>	Cefaleea . . . . .	307

<b>56</b>	Sincopa . . . . .	316
<b>57</b>	Amețeala și vertijul . . . . .	320
<b>58</b>	Pierderea bruscă a vederii și diplopia . . . . .	324
<b>59</b>	Slăbiciunea musculară și paralizia . . . . .	328
<b>60</b>	Tremorul și tulburările de mișcare . . . . .	332
<b>61</b>	Afazia . . . . .	335
<b>62</b>	Tulburările de somn . . . . .	337

#### SECȚIUNEA 4 Oftalmologie și otolaringologie

<b>63</b>	Afecțiuni ale ochilor și tulburări de auz . . . . .	343
<b>64</b>	Sinuzita, faringita, otita și alte infecții ale tractului respirator superior . . . . .	353

#### SECȚIUNEA 5 Dermatologie

<b>65</b>	Examinarea generală a tegumentului . . . . .	363
<b>66</b>	Afecțiuni cutanate frecvente . . . . .	367

#### SECȚIUNEA 6 Hematologie și oncologie

<b>67</b>	Examinarea frotiului de sânge periferic și măduva hematogenă. . . . .	375
<b>68</b>	Afecțiunile eritrocitare . . . . .	377
<b>69</b>	Leucocitoza și leucopenia . . . . .	384
<b>70</b>	Afecțiuni hemoragice și trombotice . . . . .	387
<b>71</b>	Chimioterapie în cancer . . . . .	395
<b>72</b>	Leucemia mieloidă, mielodisplazia și sindroamele mieloproliferative . . . . .	403
<b>73</b>	Afecțiuni maligne ale celulelor limfoide . . . . .	414
<b>74</b>	Cancere cutanate . . . . .	428
<b>75</b>	Cancerele capului și ale gâtului . . . . .	432
<b>76</b>	Neoplasmul pulmonar . . . . .	433
<b>77</b>	Cancerul mamar . . . . .	441
<b>78</b>	Tumori tractului gastrointestinal . . . . .	447
<b>79</b>	Cancerul de tract genitourinar . . . . .	460
<b>80</b>	Afecțiuni maligne ginecologice . . . . .	464
<b>81</b>	Hiperplazia și carcinomul prostatei . . . . .	469



<b>82</b>	Neoplasmul cu localizare primitivă necunoscută . . . . .	473
<b>83</b>	Sindroamele paraneoplazice endocrine . . . . .	477
<b>84</b>	Sindroame paraneoplazice neurologice . . . . .	480

## SECȚIUNEA 7 Bolile infecțioase

<b>85</b>	Diagnosticul bolilor infecțioase . . . . .	485
<b>86</b>	Tratamentul infecțiilor bacteriene . . . . .	496
<b>87</b>	Infecții asociate asistenței medicale . . . . .	505
<b>88</b>	Infecții la pacienții imunocompromiși . . . . .	511
<b>89</b>	Endocardita infecțioasă . . . . .	521
<b>90</b>	Infecțiile intraabdominale . . . . .	532
<b>91</b>	Bolile diareice infecțioase acute . . . . .	536
<b>92</b>	Bolile cu transmitere sexuală și ale tractului reproducător . . . . .	551
<b>93</b>	Infecții ale tegumentului, ale mușchilor și ale țesuturilor moi . . . . .	569
<b>94</b>	Infecțiile pneumococice . . . . .	580
<b>95</b>	Infecțiile stafilococice . . . . .	584
<b>96</b>	Infecțiile streptococice/enterococice, difteria și alte infecții cauzate de <i>Corynebacterium</i> și specii înrudite . . . . .	592
<b>97</b>	Infecții meningococice și infecții produse de <i>Listeria</i> . . . . .	603
<b>98</b>	Infecțiile cu <i>Haemophilus</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Moraxella</i> și microorganisme din grupul HACEK . . . . .	608
<b>99</b>	Boli produse de bacterii enterice Gram-negative, <i>Pseudomonas</i> și <i>Legionella</i> . . . . .	615
<b>100</b>	Infecții cauzate de diverși bacilli Gram-negativi . . . . .	627
<b>101</b>	Infecțiile cu germeni anaerobi . . . . .	635
<b>102</b>	Nocardioza și actinomicoza . . . . .	644
<b>103</b>	Tuberculoza și alte infecții micobacteriene . . . . .	649
<b>104</b>	Borelioza Lyme și alte infecții cu spirochete nonsifilitice . . . . .	663
<b>105</b>	Boli produse de Rickettsii . . . . .	670
<b>106</b>	Infecțiile cu <i>Mycoplasma</i> . . . . .	680
<b>107</b>	Infecțiile cu <i>Chlamydia</i> . . . . .	681
<b>108</b>	Infecțiile cu Herpesvirusuri . . . . .	685
<b>109</b>	Infecțiile cu citomegalovirus și virusul Epstein-Barr . . . . .	694
<b>110</b>	Gripa și alte infecții virale respiratorii . . . . .	699
<b>111</b>	Rujeola, rubeola, parotidita epidemică și infecțiile . . . . .	708

<b>112</b>	Infecțiile cu enterovirusuri .....	714
<b>113</b>	Infecții cauzate de virusuri transmise de insecte și animale .....	718
<b>114</b>	Infecția cu HIV și SIDA .....	728
<b>115</b>	Infestațiile fungice .....	744
<b>116</b>	Infestația cu <i>Pneumocystis</i> .....	759
<b>117</b>	Infestații cu protozoare .....	763
<b>118</b>	Infestațiile cu helminți și ectoparaziți .....	778

## SECȚIUNEA 8 Cardiologie

<b>119</b>	Examinarea fizică a sistemului cardiovascular .....	795
<b>120</b>	Electrocardiografia .....	800
<b>121</b>	Evaluarea cardiacă prin metode .....	805
<b>122</b>	Cardiopatii congenitale la adult .....	811
<b>123</b>	Valvulopatii .....	815
<b>124</b>	Cardiomiopatii și miocardite .....	822
<b>125</b>	Afecțiunile pericardului .....	828
<b>126</b>	Hipertensiunea arterială .....	834
<b>127</b>	Sindromul metabolic .....	842
<b>128</b>	Infarctul miocardic cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI) ..	844
<b>129</b>	Angina pectorală instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelarea segmentului ST .....	855
<b>130</b>	Angina pectorală cronică stabilă .....	858
<b>131</b>	Bradiaritmiile .....	864
<b>132</b>	Tahiaritmiile .....	867
<b>133</b>	Insuficiența cardiacă și cordul pulmonar .....	879
<b>134</b>	Afecțiunile aortei .....	887
<b>135</b>	Bolile vasculare ale extremităților .....	890
<b>136</b>	Hipertensiunea pulmonară .....	895

## SECȚIUNEA 9 Pulmonologie

<b>137</b>	Funcția respiratorie și procedurile de diagnostic pulmonar .....	899
<b>138</b>	Astmul bronșic .....	907
<b>139</b>	Boli pulmonare determinate de factorii de .....	911
<b>140</b>	Boala pulmonară obstructivă cronică .....	915



<b>141</b>	Pneumonia, bronșiectaziile și abcesul pulmonar . . . . .	920
<b>142</b>	Tromboembolismul pulmonar și tromboza venoasă profundă . . . . .	929
<b>143</b>	Boli pulmonare interstițiale . . . . .	933
<b>144</b>	Afecțiuni ale pleurei și ale mediastinului . . . . .	939
<b>145</b>	Tulburările ventilației . . . . .	945
<b>146</b>	Apneea de somn . . . . .	947

## SECȚIUNEA 10 Nefrologie

<b>147</b>	Abordarea pacientului cu boli ale rinichilor . . . . .	949
<b>148</b>	Insuficiența renală acută . . . . .	954
<b>149</b>	Insuficiența renală cronică și uremia . . . . .	960
<b>150</b>	Dializa . . . . .	963
<b>151</b>	Transplantul renal . . . . .	965
<b>152</b>	Bolile glomerulare . . . . .	968
<b>153</b>	Afecțiuni renale tubulointerstițiale . . . . .	978
<b>154</b>	Infecțiile tractului urinar și cistita interstițială . . . . .	986
<b>155</b>	Boala renovasculară . . . . .	991
<b>156</b>	Nefrolitiază . . . . .	998
<b>157</b>	Obstrucția tractului urinar . . . . .	1001

## SECȚIUNEA 11 Gastroenterologie

<b>158</b>	Ulcerul peptic și afecțiuni conexe . . . . .	1005
<b>159</b>	Boala inflamatorie intestinală . . . . .	1011
<b>160</b>	Bolile colonului și anorectale . . . . .	1016
<b>161</b>	Colelitiază, colecistită și colangită . . . . .	1021
<b>162</b>	Pancreatita . . . . .	1026
<b>163</b>	Hepatite acute . . . . .	1032
<b>164</b>	Hepatita cronică . . . . .	1039
<b>165</b>	Ciroza și afecțiuni hepatice induse de alcool . . . . .	1051
<b>166</b>	Hipertensiunea portală . . . . .	1057

## SECȚIUNEA 12 Alergii, imunologie clinică și reumatologie

<b>167</b>	Boli ale hipersensibilității de tip imediat . . . . .	1061
<b>168</b>	Boli cu deficiențe imunitare primare . . . . .	1066

<b>169</b>	LES, AR și alte boli de țesut conjunctiv . . . . .	1070
<b>170</b>	Sindroame vasculitice. . . . .	1078
<b>171</b>	Spondilita anchilozantă. . . . .	1082
<b>172</b>	Artrita psoriazică . . . . .	1085
<b>173</b>	Artrita reactivă . . . . .	1087
<b>174</b>	Artroza . . . . .	1089
<b>175</b>	Guta, pseudoguta și alte afecțiuni înrudite . . . . .	1091
<b>176</b>	Alte afecțiuni musculo-scheletice. . . . .	1096
<b>177</b>	Sarcoidoza . . . . .	1100
<b>178</b>	Amiloidoza . . . . .	1102

### SECȚIUNEA 13 Endocrinologie și metabolism

<b>179</b>	Afecțiunile adenohipofizei și ale hipotalamusului . . . . .	1105
<b>180</b>	Diabetul insipid și SIADH . . . . .	1113
<b>181</b>	Afecțiunile glandei tiroide. . . . .	1116
<b>182</b>	Afecțiunile glandei suprarenale . . . . .	1126
<b>183</b>	Obezitatea. . . . .	1134
<b>184</b>	Diabetul zaharat . . . . .	1137
<b>185</b>	Afecțiuni ale aparatului reproducător masculin . . . . .	1144
<b>186</b>	Afecțiuni ale sistemului reproducător feminin . . . . .	1150
<b>187</b>	Hipercalcemia și hipocalcemia. . . . .	1159
<b>188</b>	Osteoporoza și osteomalacia . . . . .	1167
<b>189</b>	Hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia . . . . .	1172
<b>190</b>	Hemocromatoza, porfiriile și boala Wilson . . . . .	1180

### SECȚIUNEA 14 Neurologie

<b>191</b>	Examenul neurologic . . . . .	1187
<b>192</b>	Neuroimagistica . . . . .	1197
<b>193</b>	Convulsiile și epilepsia . . . . .	1199
<b>194</b>	Demența. . . . .	1212
<b>195</b>	Boala Parkinson . . . . .	1221
<b>196</b>	Tulburările ataxice . . . . .	1227
<b>197</b>	Scleroza laterală amiotrofică și alte boli ale neuronului motor. . . . .	1231
<b>198</b>	Afecțiuni ale sistemului nervos vegetativ . . . . .	1235



<b>199</b>	Nevralgia trigeminală, paralizia Bell și alte afecțiuni ale nervilor cranieni .....	1243
<b>200</b>	Afecțiunile măduvei spinării .....	1251
<b>201</b>	Tumorile sistemului nervos .....	1257
<b>202</b>	Scleroza multiplă (SM) .....	1262
<b>203</b>	Meningita și encefalita acută .....	1270
<b>204</b>	Meningita cronică .....	1283
<b>205</b>	Afecțiuni ale sistemului nervos periferic. Sindromul Guillain-Barré (SGB) .....	1292
<b>206</b>	Miastenia gravis (MG) .....	1302
<b>207</b>	Afecțiuni musculare .....	1306

## SECȚIUNEA 15 Tulburările psihice și abuzul de substanțe

<b>208</b>	Tulburările psihice .....	1315
<b>209</b>	Medicamente utilizate în psihiatrie .....	1324
<b>210</b>	Tulburări ale comportamentului alimentar .....	1333
<b>211</b>	Alcoolismul .....	1336
<b>212</b>	Abuzul de substanțe opioide .....	1340

## SECȚIUNEA 16 Profilaxia bolilor și menținerea sănătății

<b>213</b>	Screeningul de rutină al bolilor .....	1345
<b>214</b>	Vaccinările și recomandări pentru călătorie .....	1350
<b>215</b>	Profilaxia bolilor cardiovasculare .....	1361
<b>216</b>	Profilaxia și detectarea precoce a cancerului .....	1365
<b>217</b>	Renunțarea la fumat .....	1372
<b>218</b>	Sănătatea femeilor .....	1375

## SECȚIUNEA 17 Reacțiile secundare ale medicamentelor

<b>219</b>	Reacțiile secundare ale medicamentelor .....	1379
------------	--	------

## SECȚIUNEA 18 Examine de laborator

<b>220</b>	Examine de laborator de importanță clinică .....	1393
	Index .....	1451
	Glosar .....	1565

# COLABORATORI

## EDITORI ASOCIAȚI

### **GERHARD P. BAUMANN**

Professor of Medicine Emeritus  
Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular Medicine  
Northwestern University Feinberg School of Medicine  
Chicago, Illinois

### **S. ANDREW JOSEPHSON**

Assistant Professor of Neurology, Director, Neurohospitalist Program  
University of California, San Francisco  
San Francisco, California

### **CAROL A. LANGFORD**

Director, Center for Vasculitis Care and Research  
Department of Rheumatic and Immunologic Diseases  
Cleveland Clinic  
Cleveland, Ohio

### **LEONARD S. LILLY**

Professor of Medicine  
Harvard Medical School  
Chief, Brigham and Women's/Faulkner Cardiology  
Brigham and Women's Hospital  
Boston, Massachusetts

### **DAVID B. MOUNT**

Assistant Professor of Medicine  
Harvard Medical School  
Associate Physician, Renal Division, Brigham and Women's Hospital  
Staff Physician, Renal Division, VA Boston Healthcare System  
Boston, Massachusetts

### **EDWIN K. SILVERMAN**

Associate Professor of Medicine  
Chief, Channing Division of Network Medicine  
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital  
Harvard Medical School  
Boston, Massachusetts



**NEERAJ K. SURANA**

Instructor in Pediatrics  
Harvard Medical School  
Assistant in Medicine  
Boston Children's Hospital  
Boston, Massachusetts

---

Numerele reprezintă capitolele scrise de fiecare colaborator.

**GERHARD P. BAUMANN**

1, 3, 4, 7, 8, 24, 25, 30, 32, 35, 36, 127, 179–190, 210, 213, 218, 220

**ANTHONY S. FAUCI**

28, 33, 48, 49, 53, 65, 66, 114, 161–178

**STEPHEN L. HAUSER**

6, 17–23, 54–63, 84, 191–209, 211, 212, 217

**J. LARRY JAMESON**

1, 3, 4, 7, 8, 24, 25, 30, 32, 35, 36, 127, 179–190, 210, 213, 218, 220

**S. ANDREW JOSEPHSON**

6, 17–23, 54–63, 84, 191–209, 211, 212, 217

**DENNIS L. KASPER**

13, 26, 29, 31, 34, 64, 85–113, 115–118, 141, 154, 214

**CAROL A. LANGFORD**

28, 33, 48, 49, 53, 65, 66, 114, 161–178

**LEONARD S. LILLY**

11, 12, 14, 37, 38, 40, 119–126, 128–136, 215

**DAN L. LONGO**

9, 10, 27, 43–47, 50, 51, 67–83, 158–160, 216

**JOSEPH LOSCALZO**

5, 11, 12, 14–16, 37–42, 52, 119–126, 128–153, 155–157, 215

**DAVID B. MOUNT**

42, 52, 147–153, 155–157

**EDWIN K. SILVERMAN**

5, 15, 16, 39, 41, 137–146

**NEERAJ K. SURANA**

13, 26, 29, 31, 34, 64, 85–113, 115–118, 141, 154, 214

# PREFAȚĂ

*Harrison's Principles of Internal Medicine (HPIM)* oferă un volum cuprinzător de informații importante pentru înțelegerea aspectelor biologice și clinice ale îngrijirii de calitate a pacienților. Este în continuare principala carte de referință pentru studenți și medici. Cu un fond de cunoștințe medicale într-o rapidă dezvoltare și cu restricțiile de timp asociate cu responsabilitățile îngrijirii pacienților în contextul medical modern, nu este întotdeauna posibil să fie citite texte detaliate despre manifestările clinice, fiziopatologia, etiologia și tratamente înainte sau imediat după consultul unui pacient. Din aceste motive, printre altele, în anul 1988, editorii acestei cărți au condensat inițial fragmente ale HPIM într-o versiune de buzunar, *Manualul de medicină Harrison*. Asemenea anterioarelor șapte ediții, noua versiune a lucrării, extrasă din a 18-a ediție a HPIM, prezintă caracteristicile cheie ale diagnosticului, ale manifestărilor clinice și ale tratamentului principalelor afecțiuni care ar putea fi întâlnite în practica medicală zilnică.

Editorii pun accent pe faptul că *Manualul* nu ar trebui să înlocuiască o analiză amănunțită a problemei clinice, dar ar trebui să fie folosit ca o sursă oricând disponibilă de informații sumarizate, folositoare și bine structurate, care vor fi utile „pe loc” și vor pregăti cititorul pentru o analiză amănunțită ulterioară ca urmare a parcurgerii informațiilor complete. *Manualul* a avut o popularitate din ce în ce mai mare pe parcursul anilor, aceasta datorându-se, în parte, formatului extrem de folositor în stabilirea unui diagnostic inițial, descrierea rapidă a patogenezei și schițarea metodelor de gestionare a bolii în cadrul clinic care este mereu supus presiunii timpului. Formatul color sporește viteza cu care cititorul va putea localiza și folosi informațiile din capitole. *Manualul* a fost scris pentru a se putea realiza cu ușurință și rapiditate referințele către ediția a 18-a a HPIM unde poate fi găsit textul complet, iar editorii recomandă ca acesta – sau site-ul Harrison's online – să fie consultat cât de repede permite timpul disponibil. Asemeni edițiilor precedente, această cea mai recentă ediție a *Manualului* încearcă să țină pasul cu evoluția continuă și câteodată extrem de rapidă a practicilor din medicina internă. Din acest punct de vedere, fiecare capitol a fost revizuit și au fost realizate noi capitole acolo unde s-a considerat necesar. Formatul cărții a fost simplificat pentru a permite o utilizare mai rapidă a textelor abreviate, folosindu-se numeroase tabele și grafice pentru a ghida și facilita luarea deciziilor la locul de îngrijire.

Am dori să mulțumim prietenului și colegului nostru dr. Eugene Braunwald pentru multiplele contribuții și ani de sfaturi înțelepte pentru modelarea manualului și a tuturor publicațiilor din marea familie Harrison.



# MULȚUMIRI

Editorii și McGraw-Hill aduc mulțumiri colectivului editorial, care, prin asistența și răbdarea acordate, a făcut posibilă apariția la timp a acestei ediții.

Din partea editorilor: Pat Duffey, Gregory K. Folkers, Julie B. McCoy, Elizabeth Robbins, Marie E. Scurti, Kristine Shontz și Stephanie Tribuna.

Din partea McGraw-Hill: James F. Shanahan, Kim J. Davis și Catherine H. Saggese.

De asemenea, editorii mulțumesc colaboratorilor edițiilor anterioare ale acestui Manual, a căror activitate a constituit baza pentru multe dintre capitolele acestei ediții: Eugene Braunwald, Joseph B. Martin, Kurt Isselbacher, Jean Wilson, Tamar F. Barlam, Daryl R. Gress, Michael Sneller, John W. Engstrom, Kenneth Tyler, Sophia Vinogradov, Dan B. Evans, Punit Chadha, Glenn Chertow și James Woodrow Weiss.

## AVERTISMENT

Medicina este un domeniu aflat în permanentă schimbare. Pe măsură ce noi lucrări de cercetare și experiențe medicale practice ne măresc cunoașterea, sunt necesare modificări ale tratamentelor medicamentoase. Autorii și editorii acestei cărți au verificat toate sursele considerate a fi de încredere în efortul de a oferi informații complete și în general în conformitate cu standardele acceptate în momentul publicării. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea existenței erorii umane sau a modificării conceptelor științelor medicale, nici autorul, nici editorul și nicio altă parte implicată în pregătirea sau publicarea lucrării curente nu pot garanta în totalitate că toate aspectele sunt precise sau complete, și își declină orice responsabilitate pentru orice eroare ori omisiune sau pentru rezultatele obținute din folosirea informațiilor conținute de această lucrare. De aceea, cititorii sunt sfătuiți să verifice înainte de utilizare informațiile incluse în cutia fiecărui medicament pentru a fi siguri că datele conținute de lucrarea de față sunt exacte și că nu au fost realizate modificări în doza recomandată sau în contraindicațiile administrării. Aceste recomandări sunt în special importante în privința medicamentelor noi sau folosite mai puțin.



## CAPITOLUL 1

**Evaluarea inițială și documentele de internare pentru pacient**

Pacienții sunt internați în spital atunci când: (1) se prezintă la medic cu o problemă de diagnosticare complexă care nu poate fi stabilită în siguranță sau într-un mod eficient în condițiile de cabinet; sau (2) pacienții au o problemă acută și necesită teste de diagnosticare, intervenții și tratamente. Decizia de a interna un pacient include identificarea serviciului clinic potrivit (de exemplu, medicină internă, urologie, neurologie), nivelul de îngrijire (observație, salon general, telemetrie, terapie intensivă) și a consultațiilor necesari. Internarea ar trebui să fie întotdeauna însoțită de o comunicare clară cu pacientul și familia sa, atât pentru obținerea de informații, cât și pentru a se explica lucrurile care sunt așteptate să aibă loc odată cu internarea în spital. Pacienții au de multe ori mai mulți medici și, în funcție de natura problemelor clinice, aceștia ar trebui să fie contactați pentru a se obține o anamneză relevantă și pentru a asista îngrijirea în timpul internării sau după. Dosarele medicale electronice promit a facilita comunicarea de informații medicale între medici, spitale și alte persoane responsabile cu îngrijirea pacienților.

Variatatea afecțiunilor îngrijite de către medicii interniști este enormă. În timpul unei singure zi de lucru dintr-un departament de medicină generală nu este chiar neîntâlnit ca un medic, în special rezidenții în timpul stagiilor, să interneze zece pacienți cu zece diagnostice diferite care afectează zece sisteme de organe diferite. Având în vedere această varietate a bolilor, este important ca abordarea oricărei noi internări să fie sistematică și consistentă.

Medicii sunt deseori îngrijorați că fac erori de delegare. Exemple de acest fel ar include prescrierea unui antibiotic nepotrivit pentru un pacient cu pneumonie sau o greșală de calcul al unei doze de heparină pentru un pacient cu tromboză venoasă profundă. Cu toate acestea, erorile prin omisiune sunt, de asemenea, comune și pot avea ca rezultat pacienți cărora le sunt refuzate intervenții care ar putea să le salveze viața. Între exemplele simple putem include: a nu verifica o analiză a lipidelor pentru un pacient cu boală cardiacă coronariană, a nu prescrie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) unui diabetic cu albuminurie sau a uita să administrăm calciu, vitamina D și un bifosfat oral unui pacient cu fractură de șold osteoporotică.

Medicina în cazul pacientului spitalizat se concentrează în mod normal pe diagnosticarea și tratamentul problemelor medicale acute. Cu toate acestea, majoritatea pacienților au mai multe probleme medicale care afectează diferite sisteme de organe, și este la fel de important în prevenirea complicațiilor nosocomiale. Prevenirea complicațiilor frecvente din spitale, cum ar fi tromboza venoasă profundă, ulcerul peptic, infecții de cateter, căderile, delirul și ulcerele de presiune reprezintă un aspect important al îngrijirii tuturor pacienților din secția de medicină internă.

O abordare consecventă a procesului de admitere în spital a pacientului ajută la asigurarea unei fișe de internare clare și comprehensive care poate fi scrisă și implementată într-o manieră potrivită. Sunt mai multe metode mnemotehnice care pot fi folosite ca memento-uri utile când scrieți fișele de internare. O listă

sugerată pentru fișele de internare este prezentată mai jos și include mai multe intervenții menite să prevină cele mai frecvente complicații nosocomiale. Atunci când sunt proiectate să prezinte prompt seturi structurate de fișe de internare, sistemele informatice pot fi de asemenea de ajutor. Cu toate acestea, ele nu ar trebui să fie folosite în detrimentul fișelor de internare potrivite pentru fiecare pacient.

Metodă mnemotehnică pentru fișă: ADMIT VITALS AND PHYSICAL EXAM

- Admitere la: serviciul (Medicină internă, Oncologie, Terapie intensivă); menționați starea (acută sau observare).
- Diagnostic: enunțați diagnosticul în lucru care determină nevoia spitalizării curente.
- MD (Dr.): numele medicului de gardă, al rezidentului, al studentului, al doctorului care se ocupă de îngrijirea primară și al consultanților.
- Izolare: enunțați nevoia de izolare respiratorie sau de contact și motivul pentru aceasta.
- Telemetrie: indicații pentru telemetrie și parametrii pentru monitorizare.
- Semnele vitale (VS-*vital signs*): frecvența VS, specificați și necesitatea puls-oximetriei și VS ortostatice.
- Acces i.v. și soluția i.v. sau TPN (vezi [Cap. 2](#)).
- Terapeuți: necesitatea terapiei respiratorii, a vorbirii, fizică și/sau ocupațională.
- Alergii: specificați și tipul de reacție adversă.
- Laborator (analize): hemoleucogramă, chimia sângelui, teste de coagulare, grupa sanguină, teste speciale.
- Studii imagistice: CT (cereți și cu contrast), ecografii, angiograme, endoscopii etc.
- Activitate: instrucțiuni de ambulator/gestionare a greutății, precauții și rețineri cu privire la căderi/convulsii.
- Ordine de îngrijire: chemați un intern dacă (xyz), de asemenea cereți I/O, cântărire zilnică și glicemie.
- Dieta: include ordine de NPO și hrănirea pe sondă. Enunțați dacă doriți reluarea dietei după realizarea testelor.
- Prevenirea ulcerului peptic: inhibitor al pompei de proton sau misoprostol pentru pacienții cu risc ridicat de apariție.
- Heparină sau altă modalitate (warfarină, încălzări de compresie) pentru profilaxia TVP.
- (Yank) Îndepărtați toate sondele Foley și liniile centrale neesențiale pentru a preveni infecțiile iatrogenice.
- (Skin care) Îngrijirea pielii: preveniți durerile provocate de presiunea pe călcâie prin folosirea protecțiilor de călcâie, a saltelelor cu aer și îngrijirea rănilor.
- Încurajarea spirometriei: preveniți atelectazia și pneumonia nosocomială.
- Calciu, vitamină D și bifosfonați în cazul folosirii corticosteroizilor, al fracturilor de os sau al osteoporozei.
- Aspirină și inhibitori ECA. Folosiți pentru aproape toți pacienții cu boală coronariană sau diabet zaharat.
- Lipide: evaluați și tratați toți pacienții cardiaci și vasculari pentru hiperlipidemie.
- ECG: pentru aproape toți pacienții cu vârsta > 50 de ani în momentul internării.
- Radiografii: radiografie toracică, abdominală, evaluați liniile centrale și tubul endotraheal.
- (Advance directives) Dorințele de îngrijire: cod complet sau DNR (ordin de interdicere a resuscitării); menționați dacă se anulează pentru anumite proceduri.
- medicație: fiți foarte clar în privința administrării medicației.



S-ar putea să mai fie de ajutor să Țineți minte formula mnemotehnică „Stat DRIP” pentru medicație cu diferite rute de administrare [stat (de urgență), daily (zilnice), round-the-clock (neîntrerupt), i.v. și prn (la nevoie)]. Pentru binele colegilor care preiau pacientul, oferiți indicații relevante de prn pentru acetaminofen, difenilhidramină, laxative și somnifere. Specificați orice medicație de urgență, pentru că, în general, ordinele trecute la „o dată pe zi” sunt administrate abia a doua zi dacă nu sunt comandate ca urgență sau „prima doză acum”.

## CAPITOLUL 2

### Dezechilibrele electrolitice/ acido-bazice

#### SODIUL

Tulburările de concentrație ale sodiului [ $\text{Na}^+$ ] sunt cauzate în majoritatea cazurilor de anomalii ale homeostaziei apei, care modifică raportul relativ dintre  $\text{Na}^+$  și  $\text{H}_2\text{O}$ . Din contră, tulburările echilibrului  $\text{Na}^+$  *per se* sunt asociate cu modificări ale volumului lichidelor extracelulare, fie hipo-, fie hipervolemie. Menținerea unui „volum circulator efectiv” este realizată în mare parte prin modificări ale excreției urinare de sodiu, în timp ce echilibrul apei este păstrat prin modificări atât ale aportului de apă, cât și ale excreției urinare de apă (Tabelul 2-1). Pot apărea confuzii din cauza coexistenței unor defecte atât în echilibrul apei, cât și al  $\text{Na}^+$ . De exemplu, un pacient hipovolemic poate avea un nivel de  $\text{Na}^+$  urinar scăzut corespunzător din cauza creșterii reabsorbției renale tubulare a  $\text{NaCl}$  filtrat; o creștere concomitentă a arginin vasopresinei circulante (hormonul antidiuretic - ADH) – parte a mecanismului de apărare a volumului circulant efectiv (Tabelul 2-1) – va provoca retenția renală a apei ingerate și apariția hiponatremiei.

#### ■ HIPONATREMIA

Hiponatremia este definită ca un nivel seric de  $\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/L}$  și este printre cele mai frecvent întâlnite tulburări electrolitice la pacienții spitalizați. Simptomele includ greață, vărsături, stare de confuzie, letargie și dezorientare; dacă este severă ( $< 120 \text{ mmol/L}$ ) și/sau brusc instalată, pot apărea convulsii, herniere cerebrală, comă sau chiar moarte (vezi Hiponatremia simptomatică acută, mai jos). Hiponatremia este aproape întotdeauna rezultatul unei creșteri a ADH-ului circulant și/sau al creșterii sensibilității renale la ADH; o excepție notabilă se întâlnește în cazul unui aport scăzut de solvit („potomania de bere”), atunci când o excreție urinară de solvit deosebit de redusă este inadecvată pentru a susține excreția suficientă de apă liberă.  $\text{Na}^+$  seric în sine nu oferă informații pentru diagnosticul conținutului total de  $\text{Na}^+$ ; hiponatremia este în principal o afecțiune a homeostaziei apei. Pacienții cu hiponatremie sunt astfel clasificați diagnostic în trei grupuri, în funcție de statusul clinic al volumului: hiponatremie hipovolemică, euvolemică și hipervolemică (Fig. 2-1). Toate cele trei forme de hiponatremie se caracterizează printr-o creștere exagerată, „nonosmotică”, a ADH-ului circulant, în cazul osmolalității serice reduse. Trebuie menționat că hiponatremia este deseori multifactorială; stimulii nonosmotici importanți clinici care pot provoca o eliberare de ADH și creșterea riscului apariției hiponatremiei includ: medicamentele, durerea, greața și exercițiile fizice solicitante.

TABELUL 2-1 OSMOREGLARE VERSUS REGLARE VOLUMICĂ

	Osmoreglare	Reglarea volumului
Ce se detectează	Osmolalitatea plasmatică	Volumul circulant efectiv
Senzori	Osmoreceptori hipotalamici	Sinusul carotidian Arteriole aferente Atriile
Efectori	ADH Setea	Sistemul nervos simpatic Sistemul renină-angiotensină-aldosteron ANP/BNP ADH
Ce este afectat	Osmolalitatea urinei Aportul de apă	Excreția urinară de sodiu Tonusul vascular

**Notă:** vezi textul pentru mai multe informații.

**Abrevieri:** ADH, hormonal antidiuretic; ANP, peptidul natriuretic atrial; BNP, peptidul natriuretic cerebral.

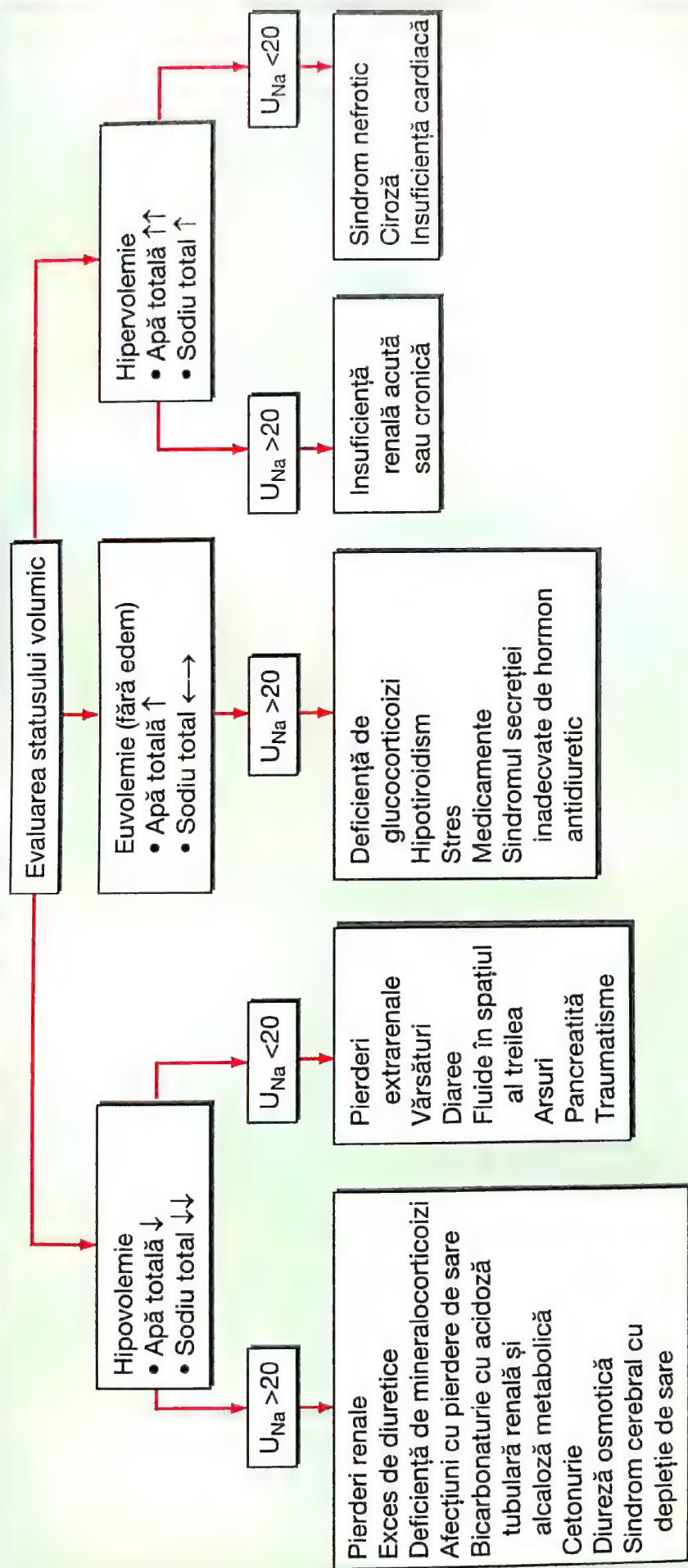
**Sursă:** adaptat după Rose B. D., Black R. M. (ed.): *Manual of Clinical Problems in Nephrology*, Boston, Little Brown, 1988.

Analizele de laborator pentru un pacient cu hiponatremie ar trebui să includă o măsurare a osmolalității pentru a exclude „pseudohiponatremia” cauzată de hiperlipidemie sau hiperproteinemie. Nivelul glucozei serice ar trebui, de asemenea, măsurat;  $\text{Na}^+$  seric scade cu 1,4 mM pentru fiecare plus de 100 mg/dL de glucoză serică din cauza efluxului de apă din celule indus de glucoză. Hiperkaliemia ar putea sugera o insuficiență suprarenaliană sau hipoaldosteronism; o creștere a ureei și a creatininei serice ar putea sugera o cauză renală. Electroliții din urină și osmolalitatea sunt, de asemenea, teste esențiale în evaluarea inițială a hiponatremiei. În special, un nivel al  $\text{Na}^+$  în urină mai mic de 20 meq/L este în concordanță cu hiponatremia hipovolemică în lipsa clinică a unui sindrom „hipervolemic”, avid de  $\text{Na}^+$ , cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă (ICC) (Fig. 2-1). Osmolalitatea urinară < 100 mosmol/kg sugerează polidipsie sau, în cazuri rare, o scădere a aportului de solvit; osmolalitatea urinară > 400 mosmol/kg sugerează că excesul de ADH are un rol mai dominant, în vreme ce valori intermediare sunt în concordanță cu o fiziopatologie multifactorială (de exemplu, exces de ADH cu o componentă de polidipsie). În final, în mediul clinic potrivit, ar trebui testate și funcțiile tiroidei, ale suprarenalelor și ale hipofizei.

### Hiponatremia hipovolemică

Hipovolemia cauzată atât de factori renali, cât și extrarenali este asociată cu hiponatremie. Cauzele renale ale hipovolemiei includ: insuficiența suprarenală primară și hipoaldosteronismul, nefropatiile cu pierdere de sare (de exemplu, nefropatie de reflux, necroză tubulară nonoligurică acută), diureticele și diureza osmotică. În aceste cazuri,  $\text{Na}^+$  aleatoriu din „spotul” urinar este în general > 20 meq/L, dar poate fi < 20 meq/L în hiponatremia asociată diureticelor dacă este





**FIGURA 2-1** Abordare diagnostică pentru hiponatremie. [După S. Kumar, T. Berl: *Diseases of water metabolism*, in *Atlas of Diseases of the Kidney*, R. W. Schrier (ed.), Philadelphia, Current Medicine, Inc, 1999.]

testat la un interval de timp mai îndelungat după administrarea medicamentului. Cauzele nerenale ale hiponatremiei hipovolemice includ: pierderi la nivel GI (de exemplu, vărsături, diaree) și pierdere tegumentară (arsuri, transpirație);  $\text{Na}^+$  urinar este în mod normal  $< 20 \text{ meq/L}$  în aceste cazuri.

Hipovolemia provoacă activarea neuroumorală profundă, inducând sisteme care conservă volumul circulator efectiv, cum ar fi axa renină-angiotensină-aldosteron (RAA), sistemul nervos simpatic și ADH (Tabelul 2-1). Creșterea nivelului ADH-ului circulant folosește la creșterea retenției de  $\text{H}_2\text{O}$  liberă ingerată, ce duce la hiponatremie. Tratamentul optim al hiponatremiei hipovolemice constă în administrarea de lichide, în general un cristaloid izotonic, de exemplu,  $\text{NaCl}$  0,9% (ser fiziologic). Dacă anamneza sugerează că hiponatremia este „cronică”, de exemplu, prezentă de 48 de ore, trebuie luate măsuri pentru evitarea supracorecției (vezi mai jos), care poate apărea cu ușurință de vreme ce cantitatea de ADH scade drastic ca răspuns la resuscitarea volumică; dacă este necesar, administrarea de desmopresină (DDAVP) și apă liberă poate reinduce sau opri corecția hiponatremiei (vezi mai jos).

### Hiponatremia hipervolemică

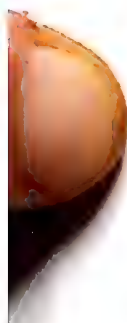
Afecțiunile edematoase (ICC, ciroză hepatică și sindromul nefrotic) sunt deseori asociate cu hiponatremie de grad ușor până la moderat ( $[\text{Na}^+] = 125\text{-}135 \text{ mmol/L}$ ); ocazional, pacienții cu ICC sau ciroză severe s-ar putea să prezinte un  $[\text{Na}^+] < 120 \text{ mmol/L}$ . Fiziopatologia este similară cu cea a hiponatremiei hipovolemice, cu excepția faptului că „volumul circulator efectiv” este scăzut din cauza factorilor etiologici specifici, adică disfuncția cardiacă, vasodilatația în ciroză, respectiv hipoalbuminemia în sindromul nefrotic. Gradul hiponatremiei este un indicator indirect al activării neuroumorale asociate (Tabelul 2-1) și un indicator de prognostic important în hiponatremia hipervolemică.

Managementul constă în tratarea afecțiunii subiacente (de exemplu, reducerea post-sarcinii în insuficiența cardiacă, paracenteza de volum sporit în ciroză, terapia imunomodulatoare în unele forme de sindrom nefrotic), restricția de  $[\text{Na}^+]$ , terapia cu diuretice și, la unii pacienți, restricția de  $\text{H}_2\text{O}$ . Antagoniștii de vasopresină (de exemplu, tolvaptan și conivaptan) sunt, de asemenea, eficienți în normalizarea hiponatremiei asociate atât cu ciroza, cât și cu ICC.

### Hiponatremia euvolemică

Sindromul de secreție inadecvată de ADH (SIADH) caracterizează majoritatea cazurilor de hiponatremie euvolemică. Alte cauze ale hiponatremiei euvolemice includ hipotiroidismul și insuficiența suprarenală secundară din cauza afectării hipofizei; în special, refacerea cantității de glucocorticoizi în aceasta din urmă poate cauza o scădere rapidă a valorilor de ADH circulant și supracorecția de  $[\text{Na}^+]$  (vezi mai jos).

Cauzele frecvente ale SIADH includ boli pulmonare (de exemplu, pneumonie, tuberculoză, revărsat pleural) și boli ale sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, tumori, hemoragie subarahnoidiană, meningită); SIADH apare, de asemenea, în neoplasme (de exemplu, carcinomul pulmonar cu celule mici) și folosirea de medicamente (de exemplu, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, antidepresive triciclice, nicotină, vincristină, clorpropamidă, carbamazepină, analgezice narcotice, medicamente antipsihotice, ciclofosfamide, ifosfamide). Tratamentul optim al hiponatremiei euvolemice include tratarea afecțiunii subiacente. Restricția de  $\text{H}_2\text{O}$  la sub 1 L/zi este un punct-cheie al terapiei, dar poate fi inefficientă sau slab tolerată. Cu toate acestea, antagoniștii de





vasopresină sunt evident eficienți în normalizarea  $[Na^+]$  seric în cazul SIADH. Alternativele includ coadministrarea de diuretice de ansă pentru inhibarea mecanismului de contracurent și reducerea concentrației urinare, combinate cu tablete orale de sare pentru oprirea pierderii de sare induse de către diuretic și de hipovolemia care însoțește acest fenomen.

### Hiponatremia simptomatică acută

Hiponatremia simptomatică acută este o urgență medicală; o scădere bruscă a  $[Na^+]$  seric poate depăși capacitatea creierului de a controla volumul celular, ducând la edem cerebral, convulsii și moarte. Femeile, în special cele aflate la premenopauză, sunt predispuse la astfel de episoade; consecințele neurologice sunt comparativ rare la pacienții de sex masculin. Mulți dintre acești pacienți dezvoltă hiponatremie din cauze iatrogene, inclusiv administrarea de lichide hipotonice în perioada postoperatorie, administrarea unui diuretic tiazidic, pregătirea pentru colonoscopie sau folosirea intraoperatorie de substanțe irigante pe bază de glicină. De asemenea, responsabilă pentru hiponatremia acută poate fi polidipsia cu o cauză asociată de creștere a ADH-ului, cât și un aport crescut de  $H_2O$  în condiții de exerciții fizice intense, de exemplu, alergarea unui maraton. Drogul Ecstasy (metilendioximetamfetamină – MDMA) poate provoca hiponatremie acută, determinând rapid atât eliberarea de ADH, cât și sporirea senzației de sete.

Simptome severe pot apărea la cantități relativ modeste de  $[Na^+]$  seric, de exemplu, în jur de 120. Greața și vărsăturile sunt simptome prevestitoare frecvent întâlnite ale unor sechele mult mai severe. Un fenomen concomitent important este insuficiența respiratorie, care poate fi hipercapnică, din cauza depresiei SNC, sau normocapnică din cauza edemului pulmonar neurogenic, necardiogenic; hipoxia însoțitoare amplifică impactul encefalopatiei hiponatremice.

### TRATAMENT Hiponatremia

Sunt de luat în considerare trei lucruri esențiale în terapia hiponatremiei. În primul rând, prezența, absența și/sau severitatea simptomelor determină urgența terapiei (vezi mai sus pentru hiponatremie simptomatică acută). În al doilea rând, pacienții cu o hiponatremie care este prezentă de mai mult de 48 de ore („hiponatremie cronică”) se află sub un risc de apariție a sindromului osmotic demielinizant, în mod tipic mielinoză pontină centrală, dacă  $Na^+$  seric este corectat cu  $> 10-12$  mM în primele 24 de ore și/sau cu  $> 18$  mM în primele 48 de ore. În al treilea rând, răspunsul la intervenții, cum ar fi administrarea soluției saline hipertonică sau a antagoniștilor de vasopresină, poate fi extrem de imprevizibil, astfel încât monitorizarea frecventă a  $Na^+$  seric (la 2-4 ore) este imperativă.

Tratamentul hiponatremiei acute simptomatice ar trebui să includă soluție salină hipertonică pentru a crește acut  $Na^+$  seric cu 1-2 mM/oră până la o creștere totală de 4-6 mM; această creștere este în general suficientă pentru a ameliora simptomele acute, după care se adoptă metodele corective pentru hiponatremia „cronică” (vezi mai jos). Pentru estimarea ratei necesare de soluție hipertonică au fost dezvoltate ecuații și algoritmi; o abordare curentă este calcularea unui „deficit de  $Na^+$ ”, și anume deficitul de  $Na^+ = 0,6 \times$  greutatea corporală  $\times (Na^+ \text{ țintă} - Na^+ \text{ inițial})$ . Indiferent de metoda folosită pentru a determina rata de administrare a soluției saline hipertonică,



creșterea  $\text{Na}^+$  seric poate fi extrem de imprevizibilă, de vreme ce fiziologia subiacentă se modifică rapid;  $\text{Na}^+$  seric ar trebui monitorizat la fiecare 2-4 ore în timpul și după tratamentul cu soluție salină hipertonică. Administrarea de  $\text{O}_2$  suplimentar și susținerea ventilatorie sunt, de asemenea, esențiale în cazul hiponatremiei acute, dacă pacienții dezvoltă edem pulmonar acut sau insuficiență respiratorie hipercapnică. Diureticele de ansă i.v. vor ajuta la tratarea edemului pulmonar acut și, de asemenea, vor crește excreția liberă de  $\text{H}_2\text{O}$  prin interferarea cu sistemul multiplu contracurent renal. Este de reținut că antagoniștii de vasopresină nu au un rol în managementul hiponatremiei acute.

Rata de corecție ar trebui să fie relativ lentă în hiponatremia *cronică* ( $< 10\text{-}12 \text{ mM}$  în primele 24 de ore și  $< 18 \text{ mM}$  în primele 48 de ore), pentru a se evita sindromul demielinizant osmotic. Antagoniștii de vasopresină sunt extrem de eficienți în SIADH și în hiponatremie hipervolemica cauzate de insuficiența cardiacă sau ciroză. Dacă pacienții supracorectează  $\text{Na}^+$  seric ca răspuns la antagoniștii de vasopresină, soluție salină hipertonică sau soluție salină izotonică (în hiponatremia hipovolemica), hiponatremia poate fi reindusă în siguranță sau stabilizată prin administrarea *agonistului* de vasopresină DDAVP și prin administrarea de  $\text{H}_2\text{O}$  liberă, de obicei, i.v.  $\text{D}_5\text{W}$  (dextroză 5%); din nou, monitorizarea atentă a răspunsului la  $\text{Na}^+$  seric este esențială pentru a ajusta terapia.

## ■ HIPERNATREMIA

Aceasta este rareori asociată cu hipervolemia în general de cauză iatrogenică, de exemplu, administrarea de bicarbonat de sodiu hipertonic. Mai frecvent, hipernatremia este rezultatul unui deficit combinat de  $\text{H}_2\text{O}$  și volum, cu pierderi de  $\text{H}_2\text{O}$  mai mult decât de  $\text{Na}^+$ . Persoanele mai în vârstă, cu sete redusă și/sau acces diminuat la lichide se află sub un risc mai mare de dezvoltare a hipernatremiei din cauza reducerii aportului de  $\text{H}_2\text{O}$  liberă. Cauzele frecvente ale pierderii renale de  $\text{H}_2\text{O}$  sunt: diureza osmotică secundară hiperglicemiei, diureza post-obstructivă sau medicamentele (radiocontrast, manitol etc.); diureza  $\text{H}_2\text{O}$  apare în diabetul insipid (DI) central sau nefrogen (Cap. 51). La pacienții cu hipernatremie cauzată de pierderea renală de  $\text{H}_2\text{O}$  este esențial de cuantificat pierderile curente zilnice pe lângă calcularea deficitului de bază de  $\text{H}_2\text{O}$  (Tabelul 2-2).

### TRATAMENT

#### Hipernatremia

Abordarea pentru corecția hipernatremiei este descrisă în Tabelul 2-2. Ca și în cazul hiponatremiei, se recomandă corectarea lentă a deficitului de  $\text{H}_2\text{O}$  pentru evitarea compromisului neurologic, reducând cantitatea de  $\text{Na}^+$  seric treptat pe o perioadă de 48-72 de ore. În funcție de tensiunea arterială sau statusul volumului clinic, ar putea fi potrivit să se trateze inițial cu soluții saline hipotonice ( $1/4$  sau  $1/2$  normal salin); glicemia ar trebui monitorizată la pacienții tratați cu volume mari de  $\text{D}_5\text{W}$ , dacă se instaurează hiperglicemia. Calcularea eliberării de  $\text{H}_2\text{O}$  fără electroliți la nivel urinar este de ajutor pentru estimarea pierderii curente, zilnice, de  $\text{H}_2\text{O}$  liberă la pacienții cu DI nefrogenic sau central (Tabelul 2-2). Alte forme de terapiei s-ar putea să fie de ajutor în anumite cazuri de hipernatremie. Pacienții cu DI central s-ar putea să răspundă la administrarea de DDAVP intranasal. Pacienții stabili

**TABELUL 2-2 CORECȚIA HIPERNATREMIEI****Deficitul de  $H_2O$** 

1. Se estimează volumul total de apă din corp (TBW): 50-60% din greutatea corporală (kg) în funcție de corp
2. Se calculează deficitul de apă liberă:  $[(Na^+ 140)/140] \times TBW$
3. Se tratează deficitul într-o perioadă de 48-72 de ore

**Pierderi curente de  $H_2O$** 

4. Calculați clearance-ul apei libere,  $C_{H_2O}$ :

$$C_{H_2O} = V \left( 1 - \frac{U_{Na} + U_K}{S_{Na}} \right)$$

în care V este volumul urinar,  $U_{Na}$  este  $[Na^+]$  urinar,  $U_K$  este  $[K^+]$  urinar și  $S_{Na}$  este  $[Na^+]$  seric

**Pierderi minore**

5. Aproximativ 10mL/kgcorp pe zi: mai puțin dacă pacientul este ventilat artificial, mai mult dacă este febril

**Total**

6. Se adaugă componente pentru a determina deficitul și pierderea curentă de  $H_2O$ ; se corectează deficitul de  $H_2O$  pe o perioadă de 48-72 de ore și se înlocuiește pierderea zilnică de  $H_2O$ .

cu DI nefrogenic cauzat de litiu pot să își reducă poliuria cu amilorid (2,5-10 mg/zi) sau cu hidroclorotiazidă (12,5-50 mg/zi) sau sunt ambele în combinație. Se crede că aceste diuretice sporesc reabsorbția proximală a apei și reduc furnizarea distală de solut, reducând astfel poliuria; amiloridul s-ar putea să reducă, de asemenea, intrarea litiului în celulele principale de la nivelul distal al nefronului prin inhibarea canalului epitelial de sodiu (ENaC) sensibil la amilorid. Mai pertinent însă, majoritatea pacienților cu DI nefrogenic indus de litiu pot ameliora problema prin creșterea aportului de apă. Ocazional, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) au fost folosite pentru tratarea poliuriei asociate cu DI nefrogenic, reducând efectul negativ al prostaglandinelor locale asupra concentrației urinare; cu toate acestea, potențialul nefrotic la AINS le face în general să fie o opțiune mai puțin atrăgătoare de tratament.

**POTASIUL**

De vreme ce potasiul ( $K^+$ ) este principalul cation intracelular, discuțiile despre tulburările echilibrului de  $K^+$  trebuie să ia în considerare modificări ale rezervelor intra- și extracelulare de  $K^+$ . ( $K^+$  extracelular reprezintă mai puțin de 2% din conținutul total de  $K^+$  din organism). Insulina, agonistii  $\beta_2$ -adrenergici și alcaloza tind să promoveze aportul de  $K^+$  de către celule; acidoza, insulinopenia sau hiperosmolalitatea acută (de exemplu, după tratamentul cu manitol sau



D50W) promovează efluxul sau reduc aportul de  $K^+$ . O legătură între fenomene este că necroza tisulară și ulterioara eliberare de  $K^+$  pot provoca hiperkaliemie severă, în special în cazul instalării insuficienței renale acute. Hiperkaliemia determinată de rhabdmioliză este astfel relativ frecventă, din cauza enormelor cantități de  $K^+$  din mușchi; de asemenea, hiperkaliemia poate fi masivă în sindromul de liză tumorală.

Rinichii joacă un rol dominant în cazul excreției de  $K^+$ . Deși  $K^+$  este transportat de-a lungul întregului nefron, principalele celule ale segmentului conector și ale tubului colector cortical joacă un rol dominant în excreția de  $K^+$ . Intrarea apicală a  $Na^+$  în principalele celule via canalul epitelial de  $Na^+$  (ENaC) sensibil la amilorid generează o diferență de potențial lumen-negativă, care determină ieșirea pasivă a  $K^+$  prin canalele apicale de  $K^+$ . *Această legătură este cheia pentru înțelegerea afecțiunilor legate de potasiu.* De exemplu, reducerea distribuției distale de  $Na^+$  tinde să afecteze abilitatea de excreție a  $K^+$ , ducând la hiperkaliemie. Anomaliile sistemului RAA pot cauza atât hipo-, cât și hiperkaliemie; aldosteronul are o influență majoră asupra excreției de potasiu, crescând activitatea canalelor ENaC și, astfel, amplificând forțele care determină secreția de  $K^+$  de-a lungul membranei luminale a principalelor celule.

## ■ HIPOKALIEMIA

Principalele cauze ale hipokaliemiei sunt subliniate în **Tabelul 2-3**. Aritmiile atriale și ventriculare sunt cele mai serioase consecințe ale hipokaliemiei. Pacienții cu probleme concomitente de deficit de Mg și/sau terapie cu digoxin au un risc crescut de aritmii. Alte manifestări clinice includ slăbiciunea musculară, care poate fi accentuată în cazul în care  $[K^+]$  seric este  $< 2,5$  mmol/L, și, dacă hipokaliemia este susținută, hipertensiune arterială, ileus, poliurie, chisturi renale și chiar insuficiență renală.

Cauza hipokaliemiei este de obicei evidentă din anamneză, examinarea fizică și/sau testele de bază de laborator. Cu toate acestea, hipokaliemia persistentă poate necesita o evaluare mai detaliată, sistematică (**Fig. 2-2**). Evaluarea inițială de laborator ar trebui să includă nivelurile sangvine de electroliți, uree, creatinină, osmolalitatea serică,  $Mg^{2+}$  și  $Ca^{2+}$ , hemoleucograma și analiza urinei (pH, osmolalitate, creatinină și electroliți). Osmolalitatea serică și urinară

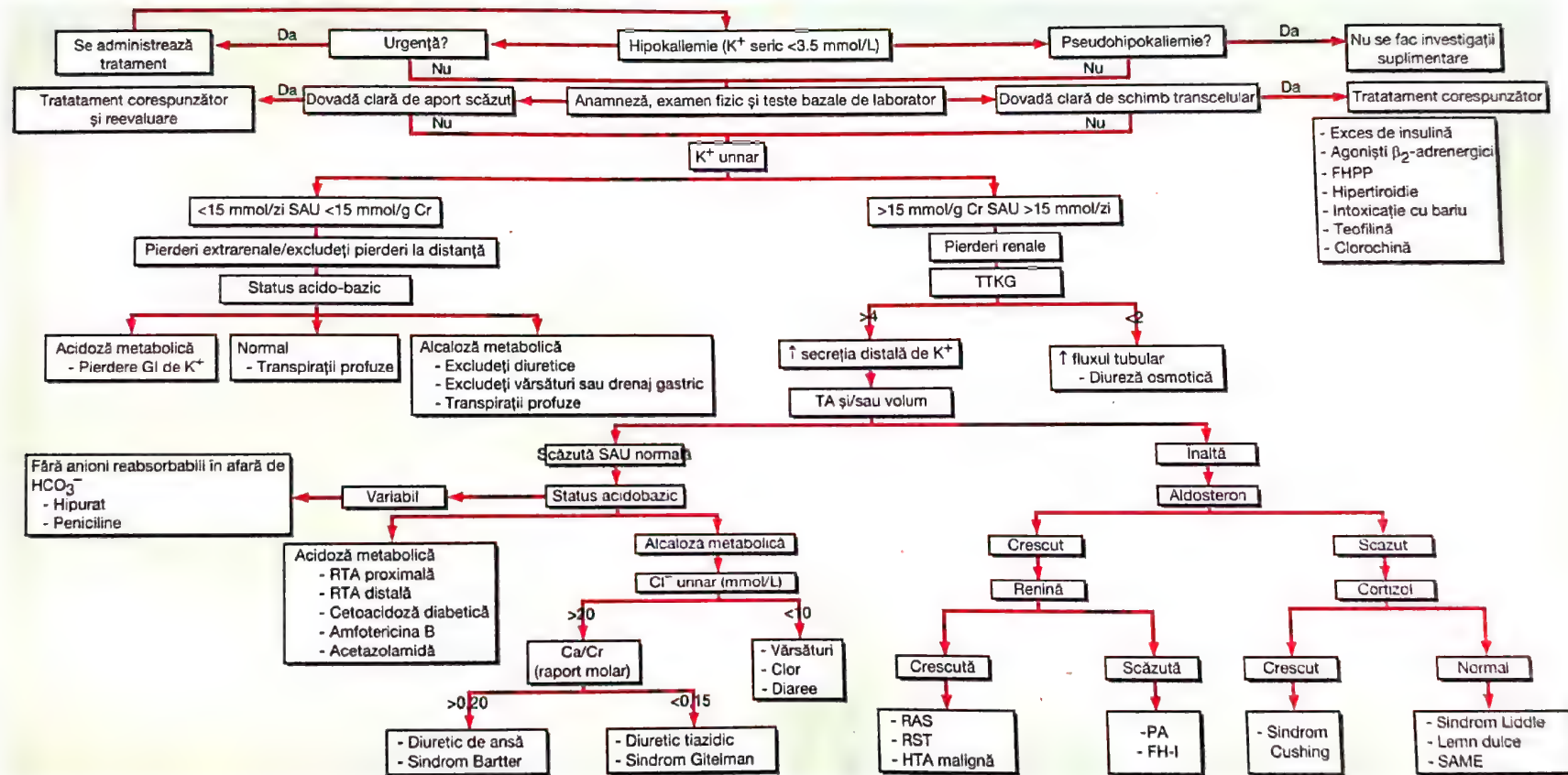
**TABELUL 2-3 CAUZELE HIPOKALIEMIEI**

- I. Scăderea aportului
  - A. Înfometare
  - B. Ingestia de pământ
- II. Redistribuire în celule
  - A. Acido-bazic
    1. Alcaloză metabolică
  - B. Hormonal
    1. Insulină
    2. Creșterea activității simpatice  $\beta_2$ -adrenergice
    3. Agoniști  $\beta_2$ -adrenergici: bronhodilatatoare, tocolitice



TABELUL 2-3 CAUZELE HIPOKALIEMIEI (CONTINUARE)

4. Antagoniști  $\alpha$ -adrenergici
5. Paralizie periodică tireotoxică
6. Stimularea  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azei: teofilină, cofeină
- C. Status anabolic
  1. Administrarea de vitamină  $\text{B}_{12}$  sau acid folic (producția de eritrocite)
  2. Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (producția de leucocite)
  3. Nutriție parenterală totală
- D. Altele
  1. Pseudokaliemie
  2. Hipotermie
  3. Paralizia periodică familială hipokaliemică
  4. Intoxicația cu bariu: inhibarea sistemică a canalelor de „scurgere” pentru  $\text{K}^+$
- III. Pierderi crescute
  - A. Nonrenale
    1. Pierderi gastrointestinale (diaree)
    2. Pierderi tegumentare (transpirații)
  - B. Renale
    1. Creșterea fluxului distal și a furnizării distale de  $\text{Na}^+$ : diuretice, diureză osmotică, nefropatii cu pierderi de sare
    2. Creșterea secreției de potasiu
      - a. Exces de mineralocorticoizi: hiperaldosteronism primar [adenoame secretante de aldosteron (APS)], hiperplazie suprarenaliană primară sau unilaterală (PAH sau UAH), hiperaldosteronism idiopatic (IHA) produs de hiperplazia suprarenaliană bilaterală și carcinomul suprarenalian, hiperaldosteronism familial (FH-I, FH-II, hiperplazie suprarenaliană congenitală), hiperaldosteronism secundar (hipertensiune arterială malignă, tumori secretante de renină, stenoză arterială renală, hipovolemie), sindrom Cushing, sindrom Bartter, sindrom Gitelman
      - b. Exces aparent de mineralocorticoizi: deficiență genetică de  $11\beta$ -dehidrogenază-2 (sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi), inhibarea  $11\beta$ -dehidrogenazei-2 (acid gliciretinic/glicirizinic și/sau carbenoxalonă; lemn-dulce, produse alimentare, medicamente), sindrom Liddle [activarea genetică a canalelor epiteliale de  $\text{Na}^+$  (eNaC)]
      - c. Furnizarea distală de anioni nereabsorbiți: vărsături, sucțiune nazogastrică, acidoză tubulară renală proximală, cetoacidoză diabetică, inhalare de gaze (abuz de toluen), derivați de penicilină (penicilină, nafcilină, dicloxacilină, ticarcilină, oxacilină și carbenicilină)
    3. Deficiența de magneziu, amfotericina B, sindromul Liddle



**FIGURA 2-2** Abordarea diagnostică în hipokaliemie. Vezi textul pentru detalii. TA, tensiune arterială; FHPP, paralizia periodică hipokaliemică familială; FH-1, hiperaldosteronism familial tip I; GI, gastrointestinal; HTA, hipertensiune arterială; PA, aldosteronism primar; RAS, stenoza arterei renale; RST, tumoră secretantă de renină; RTA, acidoză tubulară renală; SAME, sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi; TTKG, gradientul potasiului transtubular. [După Mount D. B., Zandi-Nejad K.: *Disorders of potassium balance*, în *The Kidney*, 89th ed., B. M. Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2008.]



sunt necesare pentru calculul gradientului transtubular de  $K^+$  (TTKG), care ar trebui să fie mai mic de 3 în prezența hipokaliemiei (vezi și Hiperkaliemia). Teste ulterioare, cum ar fi  $Mg^{2+}$  și  $Ca^{2+}$  urinar și/sau renina plasmatică și nivelul aldosteronului, ar putea fi necesare în anumite cazuri.

### TRATAMENT Hipokaliemia

În general, hipokaliemia se tratează prin corecția procesului patologic subiacent (de exemplu, diareea) sau prin oprirea administrării unui medicament care provoacă probleme (de exemplu, diuretic tiazidic sau de ansă), combinat cu un supliment oral de KCl. Cu toate acestea, hipokaliemia este refractară la corecție în prezența deficienței de Mg, care ar trebui de asemenea corectată atunci când există; pierderile renale ale ambilor cationi ar putea fi, de asemenea, importante după leziuni tubulare renale, de exemplu din cauza nefrotoxicității cisplatinei. Dacă terapia cu diuretic de ansă sau tiazidic nu poate fi oprită, se poate adăuga un agent tubular distal nesecretor de  $K$ , de exemplu amilorid sau spironolactonă. Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) la pacienții cu ICC atenuează hipokaliemia indusă de diuretice și protejează împotriva aritmiei cardiace. Dacă hipokaliemia este severă ( $< 2,5 \text{ mmol/L}$ ) și/sau dacă suplimentarea orală nu este posibilă sau tolerată, se poate administra KCl i.v. într-o venă centrală, cu monitorizarea cardiacă într-o unitate de terapie intensivă, cu o rată de administrare care nu trebuie să depășească  $20 \text{ mmol/oră}$ . KCl trebuie administrat întotdeauna în soluție salină, și nu cu dextroză; creșterea insulinei determinată de dextroză poate exacerba hipokaliemia.

### ■ HIPERKALIEMIA

Cauzele sunt prezentate în Tabelul 2-4; în majoritatea cazurilor, hiperkaliemia este cauzată de reducerea excreției renale de  $K^+$ . Cu toate acestea, creșterea aportului dietetic de  $K^+$  poate avea un efect major la pacienții susceptibili, de exemplu, diabeticii cu hipoaldosteronism hiporeninemic și boală renală cronică. Medicamentele care au un impact asupra axei renină-angiotensină-aldosteron sunt, de asemenea, o cauză majoră de hiperkaliemie, în special având în vedere tendințele recente de a coadministra acești agenți, de exemplu, spironolactonă sau inhibitor al receptorului de angiotensină cu un inhibitor ECA în boala renală și/sau cardiacă.

Prima prioritate în managementul hiperkaliemiei este evaluarea necesității tratamentului de urgență (modificări ECG și/sau  $K^+ \geq 6 \text{ mM}$ ). Aceasta ar trebui urmată de investigații cuprinzătoare pentru a determina cauza (Fig. 2-3). Anamneza și examinarea fizică ar trebui să se concentreze pe medicație (de exemplu, inhibitori ECA, AINS, trimetoprim/sulfametoxazol), dietă și suplimente dietetice (de exemplu, substituenți de sare), factori de risc pentru insuficiență renală acută, reducerea debitului urinar, tensiunea arterială și statusul volumic. Testele inițiale de laborator ar trebui să includă electroliții, ureea, creatinina, osmolalitatea serică,  $Mg^{2+}$  și  $Ca^{2+}$ , numărul celulelor sangvine și pH-ul, osmolaritatea, creatinina și electroliții urinari. Un nivel  $< 20 \text{ meq/L}$  de  $[Na^+]$  urinar sugerează că furnizarea distală de  $Na^+$  este un factor limitator în excreția de  $K^+$ ; înlocuirea de volum cu soluție salină 0,9% sau tratamentul cu furosemid ar putea fi eficiente în reducerea  $[K^+]$  seric prin creșterea aportului

## TABELUL 2-4 CAUZELE HIPERKALIEMIEI

- I. „Pseudo” hiperkaliemia
  - A. Scăderea secreției celulare: trombocitoză, eritrocitoză, leucocitoză, hemoliză *in vitro*
  - B. Defecte ereditare ale transportului membranal al eritrocitelor
- II. Deplasare din spațiul intra- către spațiul extracelular
  - A. Acidoză
  - B. Hiperosmolalitate; substanțe de radiocontrast, dextroză hipertonică, manitol
  - C. Antagoniști  $\beta$ -adrenergici (agenți noncardioselectivi)
  - D. Digoxin și glicozizi înrudiți (leandru galben, degețelul roșu, bufadienolide)
  - E. Paralizia periodică hiperkaliemică
  - F. Lizină, arginină și acid epsilon aminocaproic (similar structural, încărcat pozitiv)
  - G. Succinilcolină; traumatism termic, injurie neuromusculară, atrofie prin neutilizare, mucozită sau imobilizare prelungită
  - H. Liză tumorală rapidă
- III. Excreție inadecvată
  - A. Inhibarea axei renină-angiotensină-aldosteron; riscul de hiperkaliemie crește când se utilizează în combinație
    - 1. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)
    - 2. Inhibitori de renină: aliskiren [în combinație cu inhibitori ECA sau blocante ale receptorilor angiotensinei (BRA)]
    - 3. BRA
    - 4. Blocajul receptorilor mineralocorticoizi: spironolactonă, eplerenonă, drospirenonă
    - 5. Blocajul ENaC: amilorid, triamteren, trimetoprim, pentamidină, nafamostat
  - B. Scăderea fluxului distal
    - 1. Insuficiența cardiacă congestivă
    - 2. Scăderea volumului circulant
  - C. Hipoaldosteronismul hiporeninemic
    - 1. Boli interstițiale: lupus eritematos sistemic (LES), siclemia, uropatii obstructive
    - 2. Diabet zaharat, nefropatia diabetică
    - 3. Medicamente: antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitorii ciclooxigenazei-2 (COX-2), beta-blocante, ciclosporine, tacrolimus
    - 4. Insuficiență renală cronică, vârstă înaintată.
    - 5. Pseudohipoaldosteronism tip II: defecte ale kinazei WNK1 sau WNK2



**TABELUL 2-4 CAUZELE HIPERKALIEMIEI (CONTINUARE)**

- D. Rezistență renală la mineralocorticoizi
  - 1. Boli tubulointerstițiale: LES, amiloidoză, siclemie, uropatie obstructivă, necroză tubulară postacută
  - 2. Ereditare: pseudohipoaldosteronism tip I: defecte ale receptorilor mineralocorticoizilor sau ale ENaC
- E. Insuficiență renală avansată cu RFG scăzută
  - 1. Insuficiență renală cronică
  - 2. Boală renală în stadiu final
  - 3. Boală renală oligurică acută
- F. Insuficiență corticosuprarenaliană primară
  - 1. Autoimună: boala Addison, endocrinopatia poliglandulară
  - 2. Infecții: HIV, citomegalovirus, tuberculoză, infestație fungică diseminată
  - 3. Infiltrativă: amiloidoză, neoplasm, cancer metastatic
  - 4. Asociată medicamentelor: heparină, heparină cu greutate moleculară mică
  - 5. Ereditară: hipoplazia suprarenaliană congenitală, hiperplazia suprarenaliană lipoidă congenitală, deficiența de aldosteron sintetază
  - 6. Hemoragia sau infarctul suprarenalian, inclusiv în sindromul antifosfolipidic

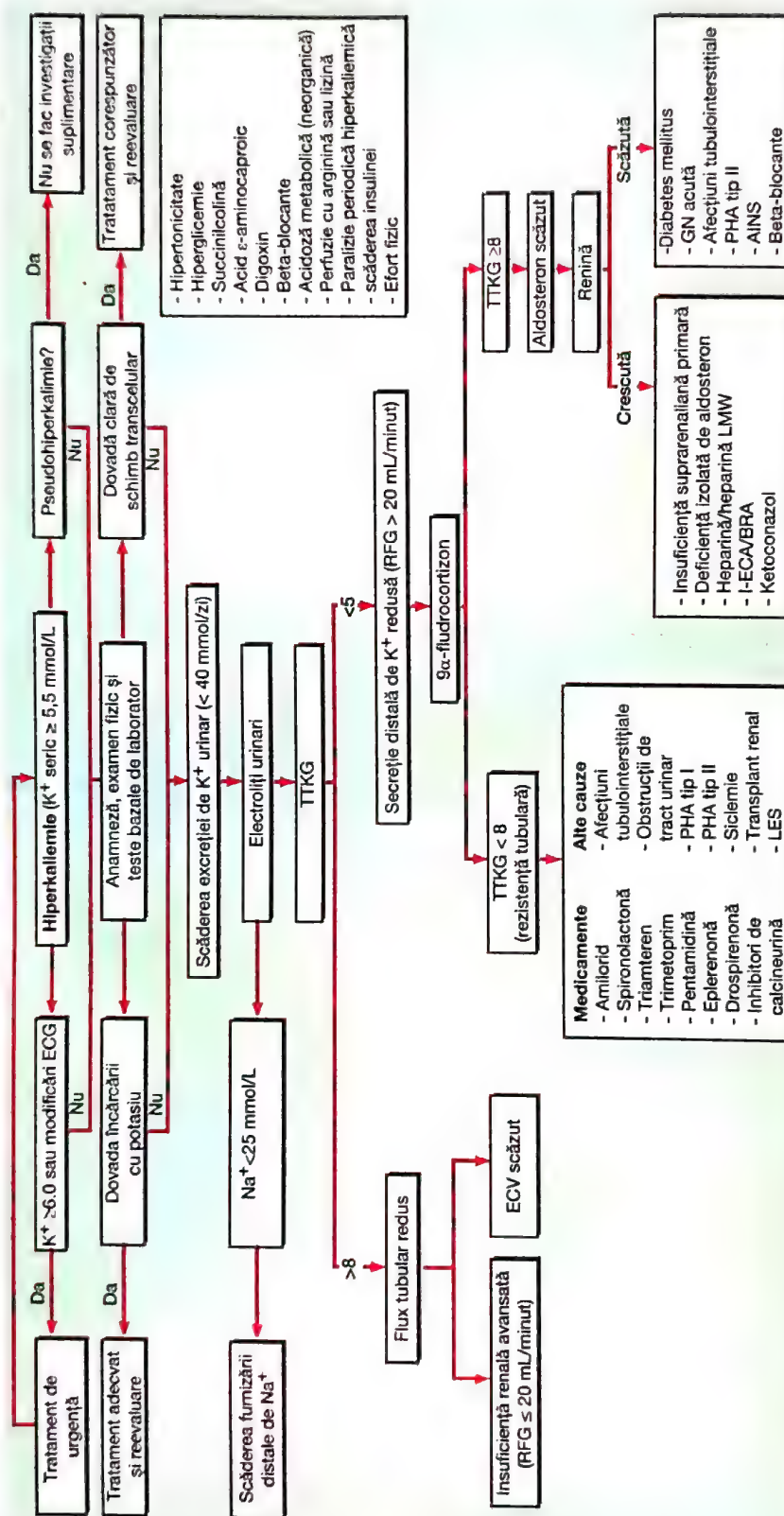
distal de  $\text{Na}^+$ . Osmolalitatea serică și urinară sunt necesare pentru calculul TTKG. Valorile așteptate ale TTKG sunt în mare parte bazate pe date din anamneză;  $< 3$  în prezența hipokaliemiei și  $> 7-8$  în prezența hiperkaliemiei.

$$\text{TTKG} = \frac{[\text{K}^+]_{\text{urinar}} \times \text{OSM}_{\text{seric}}}{[\text{K}^+]_{\text{seric}} \times \text{OSM}_{\text{urinar}}}$$

**TRATAMENT****Hiperkaliemia**

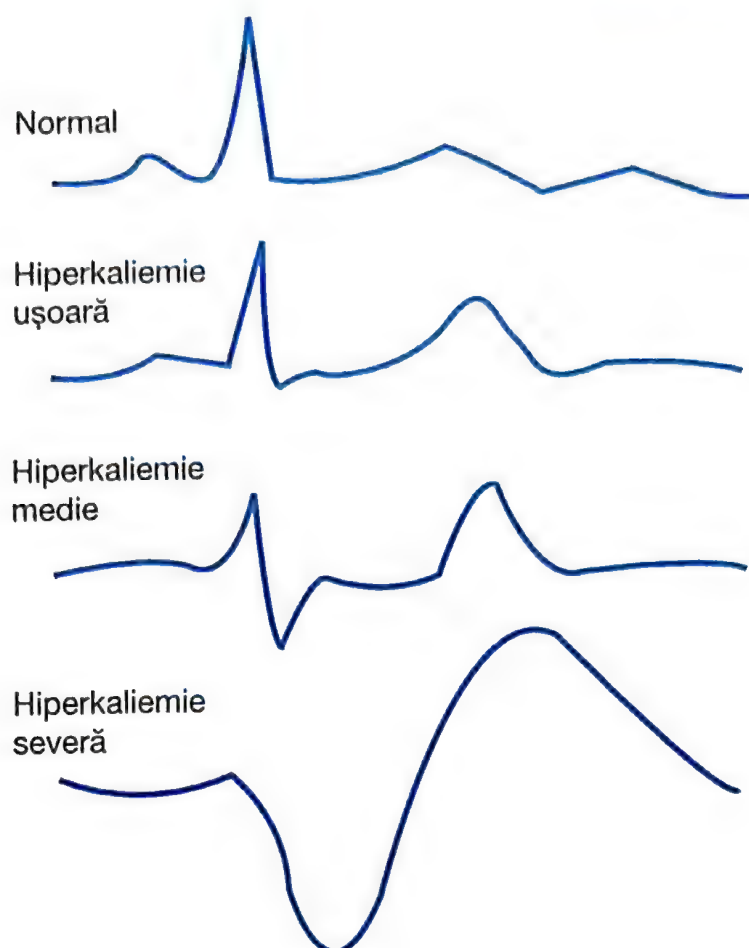
Cea mai importantă consecință a hiperkaliemiei este alterarea conducerii cardiace, cu riscul instalării stopului cardiac bradicardic. **Figura 2-4** prezintă modele seriale de ECG în hiperkaliemie. Manifestările ECG ale hiperkaliemiei ar trebui considerate adevărate urgențe medicale și tratate imediat. Cu toate acestea, modificările ECG ale hiperkaliemiei sunt cunoscute ca fiind nesensibile, în special la pacienții cu boală renală cronică; pacienții cu hiperkaliemie severă ( $\text{K}^+ \geq 6-6,5 \text{ mmol/L}$ ), în absența modificărilor de ECG, ar trebui să fie tratați în mod agresiv.

Managementul de urgență al hiperkaliemiei este alcătuit dintr-o evaluare ECG cu 12 canale, internarea în spital, monitorizare cardiacă continuă și tratament imediat. Tratamentul hiperkaliemiei este împărțit în trei categorii:



**FIGURA 2-3** Abordarea diagnostică în hiperkalemie. Vezi textul pentru detalii. AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; BRA, blocante ale receptorilor de angiotensină II; ECG, electrocardiogramă; GN, glomerulonefrită; I-ECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; LES, lupus eritematos sistemic; heparină LMW, heparină cu greutate moleculară mică; PHA, pseudohipoaldosteronism; RFG, rata filtrării glomerulare; TTKG, gradientul potasiului transtubular; VCE, volum circulator efectiv. [După Mount D. B., Zandi-Nejad K.: *Disorders of potassium balance*, în *The Kidney*, 89th ed., B. M. Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2008.]





**FIGURA 2-4** Diagrame ECG în cazul unor niveluri serice normale și crescute ale  $K^+$ . Unde T înalte (derivații precordiale) sunt urmate de diminuarea undei R, QRS lărgit, P-R prelungit, dispariția undei P și în final o undă sinusoidală.

(1) antagonizarea efectelor cardiace ale hiperkaliemiei; (2) reducerea rapidă a  $K^+$  prin redistribuirea în celule și (3) înlăturarea  $K^+$  din organism. Tratatamentul pentru hiperkaliemie este redat în **Tabelul 2-5**.

### TULBURĂRILE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC (FIG. 2-5)

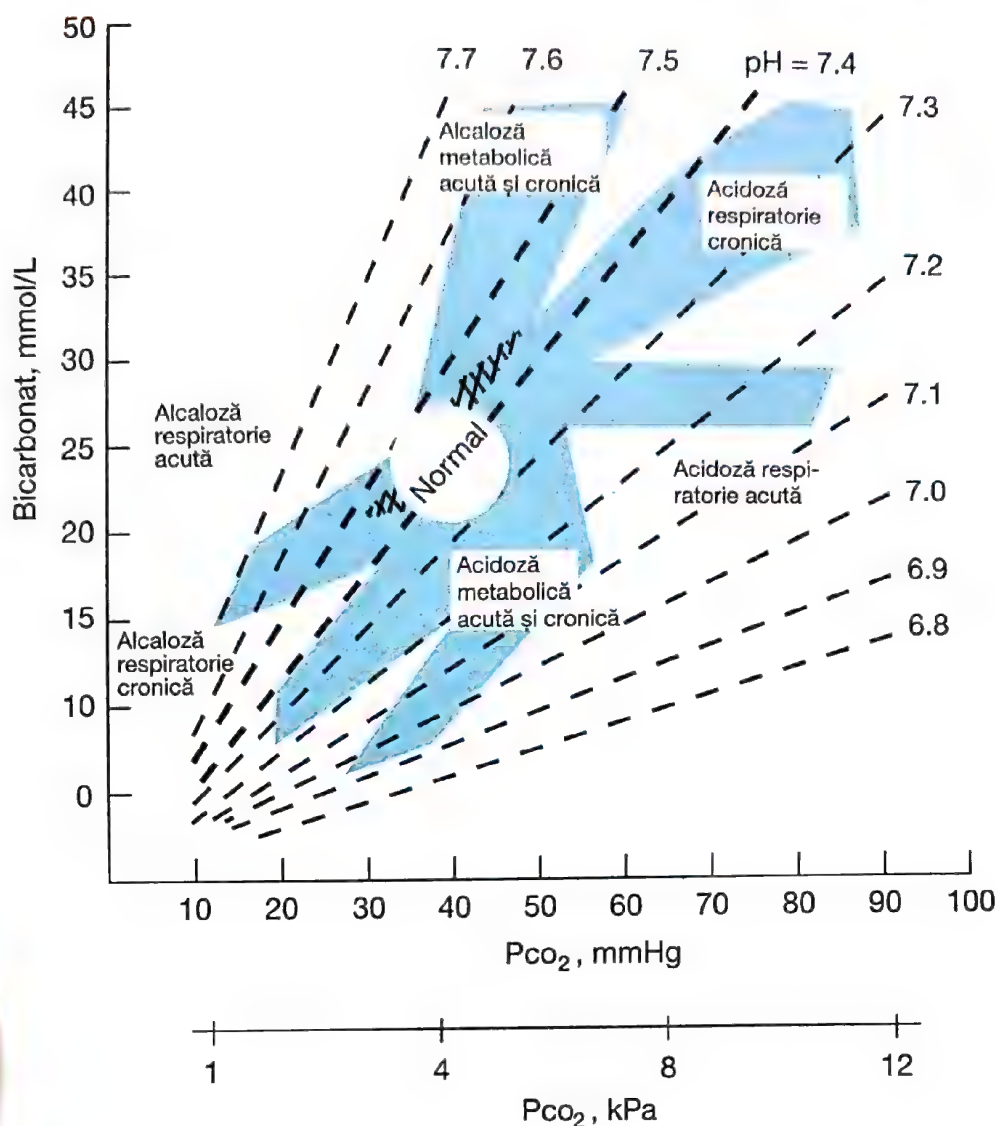
Reglarea pH-ului normal (7,35-7,45) depinde atât de plămâni, cât și de rinichi. Conform ecuației Henderson-Hasselbalch, pH-ul este o funcție a raportului dintre  $HCO_3^-$  (controlat de rinichi) și  $P_{CO_2}$  (controlat de plămâni). Relația  $HCO_3^-/P_{CO_2}$  este folosită în clasificarea tulburărilor echilibrului acido-bazic. Acidoza este cauzată de acumularea de acizi sau pierderea de baze; cauzele pot fi metabolice (reducerea nivelului seric al  $HCO_3^-$ ) sau respiratorii (creșterea  $P_{CO_2}$ ). Alcaloza apare ca urmare a pierderilor de acizi sau cumulara de baze, fiind metabolică (creșterea  $[HCO_3^-]$  seric) sau respiratorie (scăderea  $P_{CO_2}$ ).

Pentru a limita modificările pH-ului, afecțiunile metabolice determină un răspuns compensatoriu imediat în ventilație; compensarea renală completă pentru afecțiunile respiratorii reprezintă un proces mai lent, astfel încât compensările „acute” au o magnitudine mai redusă decât compensările „cronice”. Afecțiunile acido-bazice simple sunt determinate de un dezechilibru primar și răspunsul compensator pentru acesta. În afecțiunile mixte, este prezentă o combinație de dezechilibre primare.

**TABELUL 2-5 TRATAMENTUL HIPERKALIEMIEI**

Mecanism	Tratament	Doză	Debut	Durată	Observații
Stabilizarea potențialului de membrană	Calciu	Ca gluconat 10%, 10 mL în 10 minute	1-3 minute	30-60 de minute	Se repetă după 5 minute dacă modificările electrocardiografice persistă; se evită în intoxicația digitalică.
Aport celular de K <sup>+</sup>	Insulină	10 U R cu 50 mL de D50, dacă glicemia este < 250	30 de minute	4-6 ore	Se repetă după 5 minute; se începe administrarea de D10W i.v. , 50-75 mL/oră pentru a evita glicemia de rebound.
	Beta-agoniști	Albuterol nebulizat, 10-20 mg în 4 mL ser fiziologic	30 de minute	2-4 ore	Pot fi sinergici/aditivi pentru insulină; nu se utilizează ca monoterapie; în caz de afectare cardiacă, se utilizează cu precauție; poate cauza tahicardie/hiperglicemie.
Îndepărtarea K <sup>+</sup>	Kayexalat	30-60 g p.o. în sorbitol 20%	1-2 ore	4-6 ore	Poate cauza colită și necroza colonică, în special sub formă de clismă și postoperator.
	Furosemid	20-250 mg i.v.	15 minute	4-6 ore	În funcție de răspunsul adecvat/funcția renală.
	Hemodializă		Imediat		Eficacitatea depinde de pretratamentul hiperkaliemiei (cu scăderea concomitentă a K <sup>+</sup> seric), utilizarea dializorului, viteza fluxului sangvin și a dializatului, durata și gradientul K <sup>+</sup> seric/K <sup>+</sup> dializat.





**FIGURA 2-5** Nomogramă care arată benzi pentru tulburările acido-bazice respiratorii sau metabolice necomplicate la subiecți normali. Fiecare bandă reprezintă media  $\pm$  2 SD pentru răspunsul compensator la subiecții normali sau la pacienții cu o anumită tulburare primară. (După Levinski N. G.: HPIM-12, p. 290; modificat după Arbus G. S.: Can Med Assoc J 109-291, 1973.)

Cauza dezechilibrelor acido-bazice simple este, de obicei, evidentă din anamneză, examinare fizică și/sau testele de laborator de bază. Evaluarea de laborator inițială depinde de dezechilibrul acido-bazic primar, dar, pentru acidoza și alcaloza metabolică, aceasta ar trebui să includă electroliții, ureea, creatinina, albumina, pH-ul urinar și electroliții urinari. Testarea gazelor sangvine arteriale (ABG) nu este întotdeauna necesară la pacienții cu dezechilibre acido-bazice simple, de exemplu, o acidoză metabolică ușoară în contextul unei insuficiențe renale cronice. Cu toate acestea, testarea ABG și a electroliților serici sunt necesare pentru a evalua complet tulburările acido-bazice mai complexe. Răspunsul compensator ar trebui estimat cu ajutorul ABG; formula lui Winter ( $P_{aCO_2} = (1,5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$ ) este în special utilă pentru evaluarea răspunsului respirator la acidoza metabolică. De asemenea, ar trebui calculat gap-ul anionic; gap-ul anionic =  $[Na^+] - ([HCO_3^-] + [Cl^-])$  = anioni care nu pot fi măsurați – cationi care nu pot

fi măsurați. Gap-ul anionic ar trebui ajustat pentru modificări în concentrația albuminei, un anion dominant care nu poate fi măsurat; „gap-ul anionic ajustat” = gap anionic + aproximativ  $2,5 \times (4 - \text{albumina mg/dL})$ . Alte teste de suport vor elucida forma specifică a acidozei prin gap anionic (vezi mai jos).

## ■ ACIDOZA METABOLICĂ

Nivelul redus de  $\text{HCO}_3^-$  în acidoza metabolică apare ca urmare a adaosului de acizi (organici sau anorganici) sau a pierderii de  $\text{HCO}_3^-$ ; în mod clasic, cauzele acidozei metabolice sunt clasificate prin prezența sau absența unei creșteri a gap-ului anionic (Tabelul 2-6). Acidoza cu gap anionic mare ( $> 12 \text{ mmol/L}$ ) este cauzată de adăugarea de acid (altul în afară de HCl) și de anioni care nu pot fi măsurați în organism. Cauzele frecvente includ cetoacidoza [diabetul zaharat, înfometarea, alcoolul], acidoza lactică, otrăvirea (saliciți, etilenglicol și metanol) și insuficiența renală.

Cauze mai rare și nou identificate ale acidozei cu gap anionic includ: acidoza D-lactică, intoxicația cu propilen glicol și 5-oxoprolinuria (cunoscută și ca aciduria piroglutamică). Acidoza D-lactică (o creștere a D-enantiomerului acidului lactic) poate apărea la pacienții cu excizie, boală sau bypass de intestin subțire, care duce la creșterea aportului de carbohidrați la nivelul colonului. Proliferarea intestinală excesivă a microorganismelor care metabolizează carbohidrații la D-lactat duce la acidoză D-lactică; ca rezultat, poate apărea o varietate mare de simptome neurologice, care se vindecă prin antibioterapie ce modifică flora intestinală. Propilen glicolul este un solvent comun pentru preparatele i.v. ale multor medicamente, cel mai cunoscut fiind lorazepamul. Pacienții care primesc cantități mari din aceste medicamente pot prezenta acidoză metabolică gap-anionică hiperosmolară, determinată în mare parte de creșterea nivelului de lactat, deseori acompaniată de insuficiență renală acută. Aciduria piroglutamică (5-oxoprolinuria) este o acidoză cu gap anionic crescut cauzată de disfuncția ciclului  $\gamma$ -glutamilului care reface glutatiunea celulară; 5-oxoprolina este un produs intermediar al acestui ciclu. Defectele ereditare în ciclul  $\gamma$ -glutamilului sunt asociate cu 5-oxoprolinuria; defectele dobândite apar în contextul terapiei cu acetaminofen, din cauza derepresiei ciclului prin reducerea glutatiunii și supraproducția de 5-oxiprolină. Rezolvarea apare după reducerea acetaminofenului; tratamentul cu N-acetil cisteină pentru refacerea rezervelor de glutatiune poate spori viteza recuperării.

Diferențierea dintre diferite acidoze gap-anionice depinde de scenariul clinic și testele de laborator de rutină (Tabelul 2-6) în conjuncție cu măsurarea nivelului lactatului seric, al cetonelor, cu testele toxicologice (dacă se suspectează ingestia de etilen glicol sau metanol) și cu osmolalitatea serică. Acidoza lactică poate fi diagnosticată prin testarea specifică a D-enantiomerului; 5-oxoprolinuria poate fi diagnosticată pe baza manifestărilor clinice și este confirmată prin analiza urinei cu cromatografie cu gaz/spectrometrie de masă (GC/MS), un test de screening pediatric larg accesibil pentru erorile metabolice ereditare (numit de obicei „testul urinei pentru acizi organici”).

Pacienții cu intoxicație cu etilen glicol, metanol sau propilen glicol pot prezenta „un gap osmolar”, definit ca o diferență mai mare de  $10 \text{ mosm/kgcorp}$  între osmolalitatea serică calculată și cea măsurată. Osmolalitatea calculată =  $2 \text{ Na}^+ + \text{glucoză}/18 + \text{uree sangvină}/2,8$ . De notat, pacienții cu cetoacidoză alcoolică și acidoză lactică s-ar putea să prezinte, de asemenea, o creștere modestă a gap-ului osmolar; pacienții pot metaboliza alternativ etilen glicolul sau metanolul, prezentând o creștere a gap-ului anionic și nicio creștere a gap-ului osmotic.



**TABELUL 2-6 ACIDOZA METABOLICĂ**

Acidoza fără gap anionic		Acidoza cu gap anionic	
Cauză	Caracteristică	Cauză	Caracteristică
Enterostomia diareică	Anamneză; ↑ eliminarea K <sup>+</sup>	Cetoacidoza diabetică	Hiperglicemie, cetone
IR	Boală renală cronică timpurie	IR	Boală renală cronică tardivă
RTA		Acidoză lactică	Clinic + ↑ lactatului seric
Proximală	↓ K <sup>+</sup> , prezența altor defecte tubulare proximale (sindromul Fanconi)	(L-lactat)	
Distală-hipokaliemică	↓ K <sup>+</sup> ; hipercalciurie; pH urinar > 5,5	Cetoacidoză alcoolică	Anamneză; slăbiciune + cetone; + gap osmolar
Distală-hiperkaliemică	↑ K <sup>+</sup> , nl PRA/aldo; pH urinar > 5,5	Înfometare	Anamneză; acidoză ușoară + cetone
Distală hiporeninemică hipoaldosteronică	↑ K <sup>+</sup> , ↓ PRA/aldo; pH urinar > 5,5	Salicilați	Anamneză; tinitus; nivel seric crescut; + cetone; + lactat
Diluțională	Expansiune masivă de volum cu ser fiziologic	Metanol	GA mare; alcaloză respiratorie concomitentă; retinită; + screening pentru toxice; + gap osmolar
Ureterosigmoidostomie	Ansă ileală obstruată	Etilen glicol	IR, simptome SNC; + screening pentru toxice; cristalurie; + gap osmolar
Hiperalimentare	Perfuzie cu aminoacizi		
Acetazolamide, NH <sub>4</sub> Cl, HCl lizină, HCl arginine, sevelamer-HCl	Istoricul administrării acestor acizi	Acidoză D-lactică	Boli ale intestinului subțire, perfuzie i.v. cu simptome neurologice proeminente, de exemplu, lorazepam;
		Propilen glicol	+ gap osmolar; IR GA mare; acetaminofen cronic
		Acidurie proglutamică	
		5-oxoprolinurie	

**Abrevieri:** GA, gap anionic; IR, insuficiența renală; SNC, sistem nervos central; PRA, activitatea reninei plasmatică; RTA, acidoză renală tubulară.

Cu toate acestea, disponibilitatea rapidă a osmolalității serice măsurate poate ajuta la evaluarea și managementul de urgență al pacienților cu aceste urgențe medicale.

Acidoza cu gap-anionic normal poate rezulta din pierderea de  $\text{HCO}_3^-$  de la nivelul tractului GI. Diareea este de departe cea mai frecvent întâlnită cauză, dar și alte afecțiuni intestinale asociate cu pierderi externe de lichide bogate în bicarbonat pot duce la pierderi majore de baze – de exemplu, ileusul secundar obstrucției intestinale, în care litri de lichide bazice se pot acumula în lumenul intestinal. Diverse afecțiuni renale sunt asociate cu acidoză fără gap anionic din cauza reducerii reabsorbției tubulare a bicarbonatului filtrat și/sau reducerea excreției de amoniu ( $\text{NH}_4^+$ ). Etapele timpurii ale insuficienței renale progresive sunt frecvent asociate cu acidoza fără gap anionic, cu dezvoltarea componentei gap-anionice în stadiile mai avansate ale bolii. De asemenea, acidoza fără gap anionic este întâlnită în acidoza renală tubulară sau în contextul unei leziuni tubulare interstițiale, de exemplu, după necroza tubulară acută, nefrita interstițială alergică sau obstrucția tractului urinar. În final, acidoza fără gap anionic datorată încărcării exogene cu acizi poate apărea după o creștere volumică rapidă cu soluții aline, administrarea de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (un component al siropului de tuse), lizină HCl sau tratament cu fixatorul de fosfat, sevelamer hidroclorid.

Calcularea gap-ului anionic urinar este utilă pentru evaluarea acidozei metabolice hiperclorémice, cât și pentru măsurarea pH-ului urinar. Gap-ul anionic urinar este definit ca:  $([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - [\text{Cl}^-] = [\text{anioni care nu poate fi măsurați}] - [\text{cationi care nu pot fi măsurați}]$ ; ionul  $\text{NH}_4^+$  este principalul cation urinar care nu pot fi măsurat din acidoza metabolică, în vreme ce gap-ul anionic urinar ar trebui să fie puternic negativ. Astfel, un gap anionic negativ sugerează pierderi intestinale de bicarbonat, cu răspuns renal adecvat și creșterea excreției de  $\text{NH}_4^+$ ; un gap anionic pozitiv sugerează alterarea acidifierii urinare, așa cum se întâlnește în insuficiența renală sau acidoza renală tubulară distală. Un lucru important de reținut este că excreția renală rapidă a anionilor care nu pot fi măsurați în acidoza gap-anionică, observată în mod clasic în cetoacidoza diabetică, poate reduce gap-ul anionic seric și genera o valoare pozitivă pentru gap-ul anionic urinar, în pofida excreției adecvate de  $\text{NH}_4^+$  urinar; acest lucru poate duce la o greșeală de diagnosticare ca acidoză renală tubulară.

## TRATAMENT

### Acidoza metabolică

Tratamentul acidozei metabolice depinde de cauza și severitatea acesteia. Cetoacidoza diabetică răspunde la terapia cu insulină și hidratare agresivă; urmărirea atentă a  $[\text{K}^+]$  seric și administrarea de KCl sunt esențiale, având în vedere că corecția insulinopeniei poate provoca hipokaliemie gravă. Administrarea de baze în acidoza gap-anionică este controversată și rareori potrivită pentru cetoacidoza diabetică. Este mai adecvat să se trateze acidoza lactică severă cu  $\text{HCO}_3^-$  i.v. astfel încât să se mențină un pH mai mare de 7,2; tratamentul acidozei lactice moderate cu  $\text{HCO}_3^-$  este controversat.  $\text{HCO}_3^-$  administrat i.v. este însă potrivit pentru reducerea acidozei în acidoză D-lactică, intoxicația cu etilen glicol și metanol, și în 5-oxoprolinurie.

Acidoza metabolică cronică trebuie tratată atunci când  $\text{HCO}_3^-$  este sub 18-20 mmol/L. La pacienții cu boală renală cronică, există unele dovezi că acidoza promovează catabolismul proteic și poate agrava boala osoasă. Citratul de sodiu s-ar putea să fie mai agreat decât  $\text{NaHCO}_3$  oral, deși ar trebui

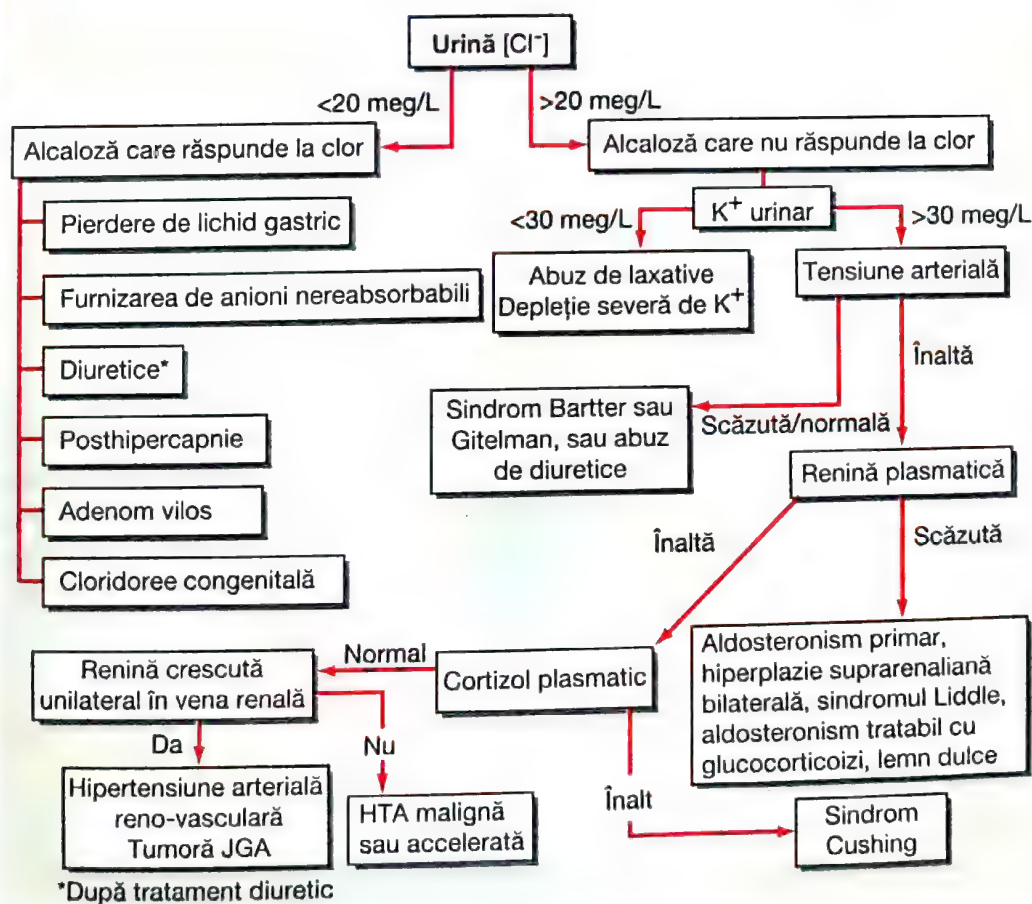


evitat la pacienții cu insuficiență renală avansată, deoarece crește absorbția de aluminiu. În cazul terapiei orale cu  $\text{NaHCO}_3$ , se administrează inițial 650 mg x 3/zi și se crește treptat pentru a menține valorile serice de  $[\text{HCO}_3^-]$ .

## ■ ALCALOZA METABOLICĂ

Alcaloza metabolică este cauzată în principal de creșterea cantității de  $\text{HCO}_3^-$ , diferențiată de acidoza respiratorie cronică – cu o creștere compensatorie a reabsorbției renale de  $\text{HCO}_3^-$  – prin creșterea asociată a pH-ului arterial (normal sau redus în acidoză respiratorie cronică). Administrarea de baze exogene ( $\text{HCO}_3^-$ , acetat, citrat sau lactat) poate provoca alcaloză când capacitatea normală de excreție a  $\text{HCO}_3^-$  este redusă sau dacă reabsorbția renală de  $\text{HCO}_3^-$  este crescută. O problemă recent identificată care continuă să reapară este „sindromul lapte-alkalin”, caracterizat prin triada hiperlaliemie, alcaloză metabolică și insuficiență renală acută, cauzat de ingestia de carbonat de calciu, de obicei pentru tratamentul sau profilaxia osteoporozei.

Alcaloza metabolică este în principal cauzată de retenția renală de  $\text{HCO}_3^-$ , fiind caracterizat printr-o varietate de mecanisme subiacente. În general, pacienții sunt clasificați în două subtipuri principale: cei care răspund la  $\text{Cl}^-$  și cei cu rezistență la  $\text{Cl}^-$ . Măsurarea  $\text{Cl}^-$  urinar permite această separare în situațiile clinice (Fig. 2-6). Cauzele principale ale alcalozei reactive la  $\text{Cl}^-$  sunt



**FIGURA 2-6** Abordarea diagnostică în alcaloza metabolică. Vezi textul pentru detalii. HTA, hipertensiune arterială; JGA, aparat juxtaglomerular. [Modificat după Dubose T. D.: *Disorders of acid-base balance*, în *The Kidney*, 8th ed., BM Brenner (ed.) Philadelphia Saunders, 2008.]

GI-induse prin vărsături sau aspirație gastrică pe sondă nazogastrică, și renal-induse de terapia cu diuretice. Hipovolemia, deficiența de clor, activarea axei renină-angiotensină-aldosteron și hipokaliemia joacă roluri interdependente în menținerea acestei alcaloze hipocloremice sau „de contracție”. Diferitele sindroame de exces adevărat sau aparent de mineralocorticoizi determină alcaloză metabolică rezistentă la  $\text{Cl}^-$  (Fig. 2-6); mulți dintre acești pacienți sunt hipokaliemici, cu creștere de volum și/sau hipertensiune arterială.

Formele frecvent întâlnite de alcaloză metabolică sunt în general diagnosticate prin anamneză, examinarea fizică și/sau teste de laborator de bază. Testarea gazelor sangvine arteriale (ABG) este utilă pentru a determina dacă valorile crescute ale  $[\text{HCO}_3^-]$  reprezintă alcaloză metabolică sau acidoză respiratorie cronică; de asemenea, acest test este necesar pentru diagnosticarea tulburărilor acido-bazice mixte. Măsurarea electroliților urinari va facilita separarea formelor reactive la  $\text{Cl}^-$  de cele rezistente.  $[\text{Na}^+]$  urinar poate fi, astfel,  $> 20 \text{ meq/L}$  în alcaloza reactivă la  $\text{Cl}^-$  în pofida prezenței hipovolemiei; cu toate acestea, valorile  $[\text{Cl}^-]$  urinar vor fi foarte reduse. De notat este că  $[\text{Cl}^-]$  urinar poate varia la pacienții cu alcaloză asociată cu diureticele, în funcție de relația temporală cu administrarea acestor medicamente. Alte teste de diagnostic - de exemplu, renina plasmatică, aldosteronul, cortizolul - sunt necesare în formele rezistente la  $\text{Cl}^-$  cu valori crescute ale  $[\text{Cl}^-]$  urinar.

#### TRATAMENT Alcaloza metabolică

Dezechilibrul acido-bazic din alcaloza reactivă la  $\text{Cl}^-$  va răspunde în mod normal la perfuzia cu soluție salină; cu toate acestea, hipokaliemia asociată ar trebui, de asemenea, corectată. Pacienții cu exces mineralocorticoid adevărat sau aparent necesită tratament specific pentru afecțiunea subiacentă. De exemplu, canalele ENaC hiperactive sensibile la amilorid provoacă sindromul Liddle, care poate răspunde la terapia cu amilorid și medicamente asociate; pacienții cu hiperaldosteronism s-ar putea să răspundă la rândul lor la un blocaj de receptor mineralocorticoid cu spironolactonă sau eplerenon. În final, alcaloza severă la pacienții în stare critică poate necesita tratament cu agenți de acidifiere, cum ar fi acetazolamida sau HCl.

#### ■ ACIDOZA RESPIRATORIE

Acidoza respiratorie este caracterizată prin retenția de  $\text{CO}_2$  din cauza insuficienței ventilatorii. Cauzele includ sedativele, accidentul vascular cerebral, boala pulmonară cronică, obstrucția căilor respiratorii, edem pulmonar sever, afecțiuni neuromusculare și stop cardio-respirator. Simptomele includ confuzie, asterixis și tulburări de conștiință.

#### TRATAMENT Acidoza respiratorie

Scopul este de a îmbunătăți ventilația prin îmbunătățirea funcționării plămânilor și ameliorarea bronhospasmului. În cazuri acute severe s-ar putea să fie necesară intubarea sau ventilația neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV). Acidoza cauzată de hipercapnie este în general moderată; cu toate acestea, combinată cu acidoza respiratorie și metabolică, poate provoca o reducere profundă a pH-ului. Acidoza respiratorie poate acompania ventilarea cu volum redus din secțiile de terapie intensivă și poate necesita o supracorecție metabolică pentru menținerea pH-ului neutru.



## ■ ALCALOZA RESPIRATORIE

Ventilația excesivă este principala cauză a reducerii dioxidului de carbon și a creșterii pH-ului în pneumonie, edem pulmonar, boală pulmonară interstițială și astm bronșic. Durerea și cauzele psihogenice sunt frecvent întâlnite; alte etiologii includ: febra, hipoxemia, septicemia, delirium tremens, salicilații, insuficiența hepatică, supraventilarea mecanică și leziunile SNC. Sarcina se asociază cu o alcaloză respiratorie redusă. Alcaloza respiratorie severă poate cauza convulsii, tetanie, aritmie cardiacă și pierderea stării de conștiență.

### TRATAMENT      Alcaloza respiratorie

Tratamentul trebuie direcționat către afecțiunile subiacente. În cazurile psihogenice, sedarea sau respirația într-o pungă de hârtie pe parcursul crizelor ar putea fi eficiente.

## ■ TULBURĂRILE „MIXTE“

În multe situații, există mai multe tulburări acido-bazice. Exemplele includ o acidoză combinată, metabolică și respiratorie, cu șoc cardiogenic; alcaloza metabolică și acidoza cu gap anionic la pacienții cu vărsături și cetoacidoză diabetică; și acidoză metabolică cu gap anionic și alcaloză respiratorie la pacienții cu intoxicație cu salicilați. Diagnosticul poate fi clinic evident și/sau sugerat de relația între  $P_{CO_2}$  și  $[HCO_3^-]$  care sunt diferite de cele din afecțiunile simple. De exemplu,  $P_{CO_2}$  la un pacient cu acidoză metabolică și alcaloză respiratorie va fi considerabil mai redus decât cel determinat în urma formulei lui Winter  $[P_aCO_2 = (1,5 \times HCO_3^- + 8 + 2)]$ .

Într-o acidoză gap-anionică „simplă“, gap-ul anionic crește proporțional cu scăderea  $[HCO_3^-]$ . O scădere mai mică a  $[HCO_3^-]$  secer decât în gap-ul anionic sugerează o alcaloză metabolică concomitentă. În schimb, o scădere proporțional mai mare a nivelului  $[HCO_3^-]$  decât într-o acidoză gap-anionică sugerează prezența unei acidoze metabolice mixte gap-anionice și non-gap-anionice. De notat, însă, că aceste interpretări presupun o relație de 1:1 între anionii care nu pot fi măsurați și scăderea  $[HCO_3^-]$ , care nu sunt uniform prezente la pacienții individuali sau pe măsură ce acidozele evoluează. De exemplu, resuscitarea volumului la pacienții cu cetoacidoză diabetică va duce în general la creșterea filtrării glomerulare și a excreției urinare de cetone, determinând scăderea gap-ului anionic în absența unei acidoze non-gap-anionice neprevăzute.

Pentru mai multe informații, vezi Mount D. B.: Fluid and Electrolyte Disturbance, cap. 45, p. 341; și Dubose T. D. Jr.: Acidosis and Alkalosis, cap. 47, p. 363, în HPIM-18. Vezi și Mount D. B., Zandi-Nejad K.: Disorders of potassium balance, în The Kidney, 9th ed., B. M. Brenner (ed.) Philadelphia, Saunders, 2011; și Ellison D. H., Berl T.: Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis, N Engl J Med 356:2064, 2007.

# CAPITOLUL 3

## Imagistica diagnostică în medicina internă

Medicii au la dispoziție o gamă largă de metode radiologice care să-i ajute în punerea unui diagnostic neinvaziv. În pofida dezvoltării de metode imagistice foarte specializate, examenele radiologice (de exemplu, radiografia toracică sau ecografia) continuă să aibă un rol esențial în stabilirea diagnosticului și îngrijirea pacientului. În multe unități spitalicești, CT este disponibil în urgențe și valoarea sa este inestimabilă pentru evaluarea inițială a pacienților cu traumatisme, accident vascular cerebral, suspiciune de hemoragie cerebrală sau accident vascular cerebral ischemic. RMN-ul și tehnicile înrudite (angiografie-RMN, RMN funcțională, spectroscopie-RMN) oferă o rezoluție remarcabilă a majorității țesuturilor (de exemplu, țesutul cerebral, sistemul vascular, articulații și multe dintre organele interne). Scanările cu radionuclizi cum ar fi PET (tomografia cu emisie de pozitron) evaluează funcțional organele sau zone specifice fără organe. Combinația PET cu RMN sau CT furnizează imagini ce oferă multe informații despre localizarea și configurația leziunilor active metabolice, de exemplu cancerul.

Acest capitol prezintă indicațiile și utilitatea celor mai frecvente examene radiologice folosite de medicul de medicină internă.

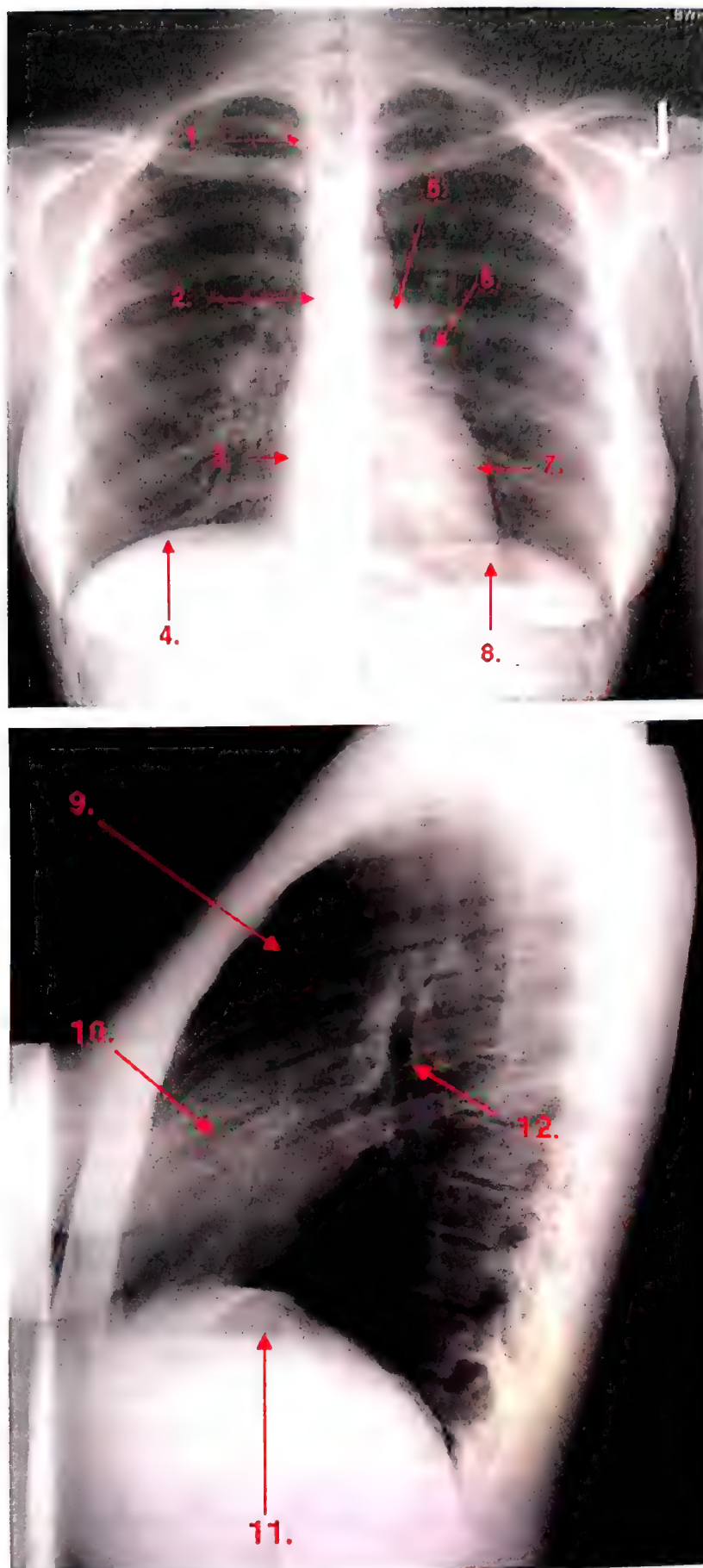
### ■ RADIOGRAFIA TORACICĂ (FIG. 3-1)

- Poate fi realizată rapid și ar trebui să facă parte din procedura standard de evaluare a pacienților cu probleme cardiopulmonare.
- Prin intermediul radiografiei toracice se pot identifica afecțiuni potențial letale cum ar fi: pneumotorax, aer intraperitoneal, edem pulmonar, pneumonie sau disecția aortică.
- În cele mai multe cazuri, apare normală la pacienții cu embolie pulmonară acută.
- Ar trebui repetată la 4-6 săptămâni la pacienții cu un proces pneumonic acut pentru a documenta rezoluția infiltratului radiografic.
- Se folosește împreună cu examinarea fizică pentru a susține diagnosticul de insuficiență cardiacă congestivă. Rezultatele radiologice care susțin diagnosticul de insuficiență cardiacă includ cardiomegalia, cefalizarea, liniile Kerley B și efuziile pleurale.
- În cazul pacienților intubați, radiografia toracică ar trebui să fie făcută zilnic pentru a examina poziția tubului endotraheal și posibilitatea de barotraumă.
- Ajută la identificarea bolii alveolare sau a spațiului de aer. Caracteristicile radiografice ale acestor boli includ opacități neomogene și bronhograma.
- Ajută la documentarea naturii de plutire liberă a efuziilor pleurale. Ar trebui obținute imagini realizate în decubit pentru a exclude prezența lichidului pleural loculat (închistat) înainte de orice încercare de extragere a lichidului.

### ■ RADIOGRAFIA ABDOMINALĂ

- Ar trebui să fie modalitatea imagistică inițială la un pacient suspect de ocluzie intestinală. Semnele unei obstrucții a intestinului subțire pe radiografiile simple includ niveluri multiple aer-lichid, absența distensiei colonului și un aspect de scară al anșelor intestinului subțire.





**FIGURA 3-1** Radiografie toracică normală – anatomie. 1. Trahee. 2. Carenă. 3. Atriul drept. 4. Hemidiafragmul drept. 5. Arcul aortic. 6. Hilul stâng. 7. Ventriculul stâng. 8. Hemidiafragmul stâng. 9. Spațiul retrosternal clar. 10. Ventriculul drept. 11. Hemidiafragmul stâng. 12. Bronhie lobară stângă superioară.

- Atunci când se suspectează intestin perforat, megacolon toxic sau prezența de aer în vena portă nu ar trebui să se realizeze radiografie cu bariu.
- Este folosită pentru evaluarea dimensiunilor intestinelor:
  1. Intestinul subțire normal are un diametru  $< 3$  cm.
  2. Calibrul normal al cecului este de până la 9 cm, iar restul intestinului gros de până la 6 cm.

## ■ ECOGRAFIA

- Este mai sensibilă și specifică decât CT în evaluarea prezenței calculilor în vezica biliară.
- Poate identifica dimensiunea rinichilor la pacienții cu insuficiență renală și poate exclude prezența hidronefrozei.
- Poate evalua rapid prezența lichidului peritoneal la pacienții cu traumatisme abdominale cu un obiect contondent.
- Este folosită împreună cu studiile Doppler pentru evaluarea prezenței bolii arteriale aterosclerotice.
- Este folosită pentru evaluarea valvelor cardiace și a motilității pereților cardiaci.
- Ar trebui utilizată pentru localizarea lichidului peritoneal și pleural loculat (închistat) înainte de extragere.
- Poate determina dimensiunea nodulilor tiroidieni și poate fi folosită pentru ghidarea biopsiei prin aspirație cu ac fin.
- Poate determina dimensiunea și localizarea limfonodulilor măriți, în special în locurile superficiale cum ar fi gâtul.
- Este tehnica preferată atunci când se evaluează patologia scrotală cunoscută sau suspectată.
- Ar trebui să fie prima tehnică de imagistică folosită pentru evaluarea ovarelor.

## ■ TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

- CT implică o iradiere substanțial ridicată față de radiografia convențională; din acest motiv, ar trebui folosită cu responsabilitate.
- CT craniană ar trebui să fie modalitatea radiografică inițială în evaluarea unui pacient cu un potențial accident vascular cerebral.
- Este extrem de sensibilă pentru diagnosticarea unei hemoragii subarahnoidiene acute și, în cazurile acute, este mai sensibilă decât RMN.
- CT craniană este un test esențial în evaluarea unui pacient cu modificări ale statusului mintal pentru excluderea unor entități cum ar fi hemoragii intracraniale, efectul de masă, hematom subdural sau epidural și hidrocefalie.
- Este mai potrivită decât RMN pentru evaluarea leziunilor osoase ale craniului și ale coloanei vertebrale.
- CT toracică ar trebui să fie luată în considerare la evaluarea pacienților cu durere toracică pentru eliminarea prezumțiilor prezenței unor afecțiuni cum ar fi embolia pulmonară sau disecția de aortă.
- CT toracică este esențială pentru evaluarea ganglionilor pulmonari în vederea diagnosticării limfadenopatiei toracice.
- CT, cu secțiuni de înaltă rezoluție ale plămânilor, este modalitatea imagistică preferată pentru evaluarea interstițiului pulmonar la pacienții cu boală pulmonară interstițială.
- Poate fi folosită pentru evaluarea prezenței lichidului pleural și pericardic, și pentru localizarea efuziilor locale.
- Este folositoare la pacienții cu durere abdominală fără explicație pentru a evalua prezența unor afecțiuni cum ar fi apendicita, ischemia sau infarctul mezenteric, diverticulita sau pancreatita.



- CT a abdomenului este, de asemenea, un test preferat pentru depistarea nefrolitiazii la pacienții cu colică renală.
- Este metoda de testare preferată pentru observarea prezenței unui abces la nivel toracic sau abdominal.
- Împreună cu radiografia abdominală, CT poate ajuta la identificarea cauzei obstrucției intestinale.
- Poate identifica afecțiuni abdominale cum ar fi invaginația sau volvulusul la pacienții cu dureri abdominale.
- Este modalitatea imagistică preferată pentru evaluarea retroperitoneului.
- Ar trebui realizată rapid la pacienții cu traumatisme abdominale pentru evaluarea prezenței unor hemoragii abdominale și a stării organelor abdominale.

### ■ REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

- Este mai folositoare decât CT în evaluarea infarctului ischemic, a dementiei, a leziunilor de masă, a bolii demielinizante și în cazul majorității afecțiunilor neosoase ale coloanei vertebrale.
- Oferă imagini excelente ale articulațiilor mari inclusiv genunchiul, șoldul și umărul.
- Poate fi folosită, frecvent împreună cu CT sau angiografia, pentru evaluarea unui posibil anevrism aortic disectant și a anomaliilor congenitale ale sistemului cardiovascular.
- RMN-ul cardiac se dovedește a fi folositor pentru evaluarea mișcărilor pereților cardiaci și pentru evaluarea viabilității mușchiului cardiac în cazul bolii cardiace ischemice.
- Este preferată tomografiei computerizate pentru evaluarea tumorilor la nivelul glandelor suprarenale cum ar fi feocromocitomul și pentru deosebirea între formațiunile suprarenale benigne și maligne.
- Este preferată tomografiei computerizate pentru evaluarea leziunilor glandei hipofizare și a patologiei paraselare.

### ■ IMAGISTICA PE BAZĂ DE RADIONUCLIZI

- Radionuclizii pot fi folosiți sub formă de ioni radioactivi (iod, galiu, taliu) sau substanțe marcate radioactiv cu afinitate pentru țesuturi specifice [radiofarmaceutice, de exemplu, bifosfonați, sestamibi, octreotid, metaiodobenzinguanidină (MIBG), iodocolesterol etc.] sau sub formă de fluorodeoxiglucoză pentru scanare PET.
- Scintigrafia cu radionuclizi poate fi combinată/unită cu CT sau RMN pentru o localizare anatomică exactă a țesutului marcat cu radionuclizi.
- Scintigrafia tomografică cu radionuclizi (tomografie computerizată cu emisii de un singur foton, SPECT) este analogă CT, folosind emisii de radionuclizi în loc de raze X. Aceasta permite vizualizarea de secțiuni succesive care pot fi manipulate pe calculator pentru a oferi o reconstrucție în trei dimensiuni.
- Scanarea PET este foarte folositoare pentru identificarea țesuturilor active metabolic, cum ar fi țesuturile canceroase și metastazele lor, și a înlocuit în mare parte vechile modalități de scanare cu radionuclizi (de exemplu, scintigrafia cu galiu).
- Scanările cu radionuclizi cerute frecvent de către medicul internist sunt:
  1. Scanarea osoasă pentru a identifica boala metastatică osoasă sau osteomielita.
  2. Scanări Sestamibi pentru localizarea preoperatorie a adenoamelor paratiroidiene.
  3. Scanările de tiroidă (cu technetiu sau iod) pentru a identifica nodulii tiroidieni calzi sau reci.

- Tehnicile specializate de scanări cu radionuclizi includ scanări de perfuzie miocardică cu taliu sau sestamibi, scanările de perfuzie/ventilație pulmonară, scanările cu octreotid pentru tumori neuroendocrine, scanările MIBG pentru feocromocitom, scanări cu iodocolesterol pentru adenomul adrenocortical și scanări complete cu radioiod pentru cancerul de tiroidă diseminat.
- Scanările cu radioiod pentru tiroidă pot fi folosite pentru a obține informații cantitative despre captarea iodului de către tiroidă, care pot fi folosite în diferențierea tiroiditei subacute de boala Graves.

## CAPITOLUL 4

### Proceduri realizate în mod frecvent de către medicii interniști

Medicii interniști realizează o gamă variată de proceduri medicale, deși practicile variază mult în funcție de instituție și de specialitatea în care activează. Medicii interniști și asistentele medicale realizează puncții venoase pentru teste hematologice, injecții arteriale pentru gazele sangvine, intubare endotraheală, sigmoidoscopie flexibilă și introduc perfuzii i.v., tuburi nazogastrice și catetere urinare. Aceste proceduri nu sunt descrise aici, dar necesită îndemănare și exercițiu pentru a minimaliza disconfortul și complicațiile potențiale. În continuare vom trece în revistă mai multe proceduri invazive terapeutice și de diagnostic realizate de medicii de medicină internă – toracocenteză, puncție lombară și paracenteză. Multe proceduri suplimentare sunt realizate de către specialiști și necesită acreditări și antrenament suplimentar, incluzând următoarele:

- Alergii – teste cutanate, rinoscopie.
- Cardiologie – testarea de stres, ecocardiogramă, cateterizare coronariană, angioplastie, inserarea de stenturi, pacemakere, teste de electrofiziologie și ablație, implant de defibrilatoare, cardioversie.
- Endocrinologie – biopsie de tiroidă, testare hormonală dinamică, densitometrie osoasă.
- Gastroenterologie – endoscopie de tract gastric superior și inferior, manometrie esofagiană, colangiopancreatografie endoscopică retrogradă, inserție de stenturi, ecografie endoscopică, biopsie hepatică.
- Hematologie/oncologie – biopsie de măduvă hematopoietică, transplant de celule stem, biopsie de ganglion limfatic, plasmafereză.
- Pulmonar – managementul intubării și al ventilației, bronhoscopie.
- Renal – biopsie renală, dializă.
- Reumatologie – aspirație articulară.

Ecografia, CT și RMN-ul sunt folosite din ce în ce mai mult pentru a ghida intervențiile invazive, iar instrumentele flexibile cu fibră optică devin din ce în ce mai performante pentru a fi inserate în organism. Pentru cele mai invazive proceduri medicale, inclusiv cele prezentate în continuare, ar trebui obținut, în scris, acordul informat înainte de efectuarea acestora.



## TORACOCENTEZA

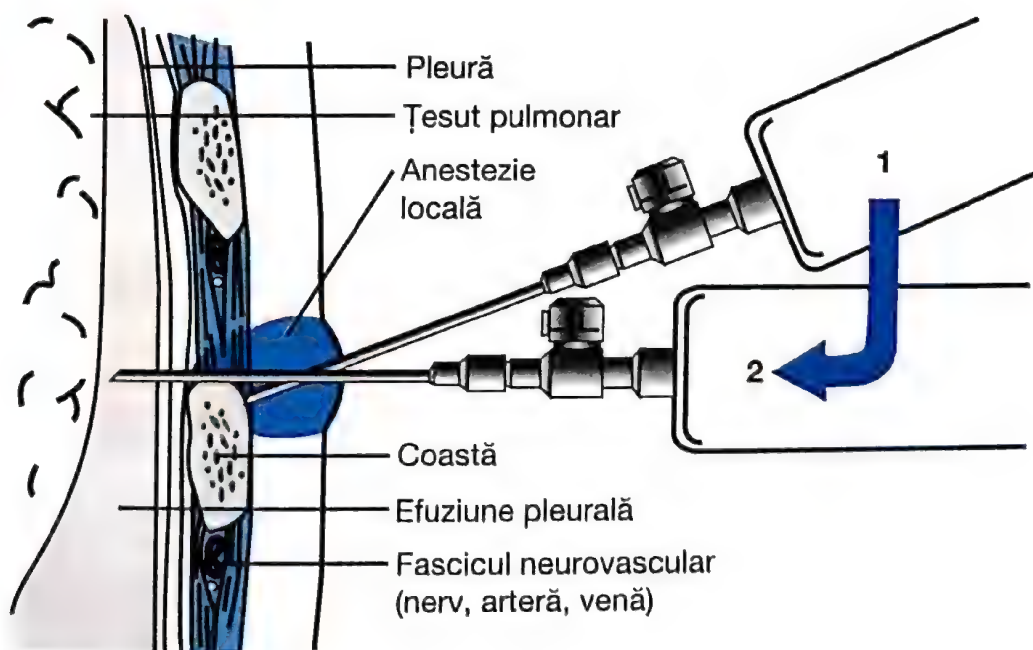
Extragerea lichidului din spațiul pleural poate fi realizat la patul pacientului. Indicațiile pentru această procedură includ evaluarea diagnostică a lichidului pleural, eliminarea lichidului pleural pentru ameliorarea simptomelor și instilația de agenți sclerozanți la pacienții cu efuziuni pleurale recurente, de obicei, maligne.

### ■ PREGĂTIREA

Familiarizarea cu componentele unei truse de toracocenteză este un lucru necesar pentru realizarea procedurii cu succes. Pentru a observa natura de plutire liberă a lichidului, ar trebui să fie realizate radiografii de torace postero-anterioare și laterale în decubit bilaterale. Efuziunile pleurale loculate ar trebui identificate prin ecografie sau TC înainte de realizarea drenajului.

### ■ TEHNICĂ

Abordarea posterioară este preferată pentru accesarea lichidului pleural. Cheia succesului este poziționarea confortabilă, atât pentru pacient, cât și pentru medic. Pacientul ar trebui să stea pe marginea patului, aplecat înainte, cu mâinile pe o pernă sau pe o noptieră. Pacienții supuși toracocentezei suferă frecvent de dispnee severă și este important să evaluați dacă pot menține această poziție timp de 10 minute. Locul de acces pentru toracocenteză este stabilit în funcție de examinarea fizică și de rezultatele radiografiilor. Pentru estimarea mărimii efuziunii pleurale, se evaluează matitatea la percuție, locul inciziei fiind interspațiul cel mai înalt sau al doilea ca înălțime din zonă. Locul de incizie pentru toracocenteză este marginea superioară a coastei, evitându-se astfel nervul, artera și vena intercostale, care se localizează pe marginea inferioară a coastei (Fig. 4-1).



**FIGURA 4-1** În toracocenteză, acul trebuie să treacă la nivelul marginii superioare a coastei pentru a evita fasciculul neurovascular. (După L. G. Gomella, S. A. Haist: *Clinician's Pocket Reference*, 11th ed. New York, McGraw-Hill, 2007.)

Locul inciziei ar trebui marcat cu un marker pentru a ghida toracocenteza. Pielea este apoi pregătită și tratată steril, operatorul observând în permanență toate procedurile de sterilizare. Un ac cu diametrul mic este folosit pentru a anestezia pielea, iar un ac cu diametrul mai mare este folosit pentru a anestezia partea superioară a coastei. Acul ar trebui apoi direcționat peste marginea superioară a coastei pentru a anestezia toate formațiunile până la nivelul pleurei parietale. Spațiul pleural ar trebui să fie accesat cu acul cu care se realizează anestezia, folosindu-se cantități mari de lidocaină.

Un ac special de toracocenteză cu o seringă atașată ar trebui să fie folosit pentru a penetra pielea. Acest ac ar trebui să avanseze până la marginea superioară a coastei. În timp ce se menține o ușoară presiune negativă, acul ar trebui ușor introdus în spațiul pleural. Dacă se realizează procedura pentru diagnostic vor fi suficienți 30-50 mL de lichid înainte de finalizare. Dacă, în schimb, se realizează toracocenteză terapeutică, se va folosi un robinet cu 3 căi pentru a direcționa lichidul pleural aspirat în sticle sau pungi de colectare. Nu se va extrage mai mult de un litru de lichid o dată pentru că extragerea unei cantități mai mari de 1-1,5 L poate duce la reapariția edemului pulmonar.

După ce au fost colectate toate probele, acul de toracocenteză ar trebui retras, iar locul inciziei acoperit timp de cel puțin un minut.

## ■ COLECTAREA PROBELOR

Evaluarea diagnostică a lichidului pleural depinde de situația clinică. Toate probele de lichid pleural ar trebui trimise la laborator pentru numărarea celulelor, colorație Gram și culturi bacteriene. Nivelurile LDH-ului și ale proteinelor trebuie, de asemenea, măsurate pentru a se diferenția natura exsudativă de cea transsudativă a lichidului pleural. Ar trebui determinat pH-ul dacă se ia în considerare existența empiemului pleural. Alte studii ale lichidului pleural includ: culturi micobacteriene sau fungice, măsurarea nivelului glucozei, al trigliceridelor, al amilazei și teste citologice.

## ■ POSTPROCEDURĂ

Ar trebui efectuată o radiografie toracică postprocedură pentru evaluare în cazul unui pneumotorax, iar pacientul ar trebui sfătuit să atenționeze medicul dacă reapar dificultățile de respirație.

## PUNCȚIA LOMBARĂ

Evaluarea lichidului cefalorahidian este esențială pentru diagnostic în cazul suspiciunii de infecție meningeală, hemoragie subarahnoidiană, boala leptomeningeală neoplazică și meningita neinfecțioasă. Contraindicațiile relative ale puncției lombare includ: infecții locale ale pielii în zona lombară, leziuni ale măduvei spinării și suspiciune de tumoare intracraniană. Orice diateză hemoragică ar trebui, de asemenea, corectată înainte de realizarea PL. Pentru realizarea unei puncții lombare în siguranță, numărul de trombocite funcționale ar trebui să fie mai mare de 50 000/ $\mu$ L și un INR < 1,5.

## ■ PREGĂTIRE

Familiarizarea cu trusa de instrumente pentru puncția lombară este un lucru necesar pentru realizarea cu succes a unei PL. La pacientul cu deficite neurologice focale sau care prezintă dovezi de papiledem la examenul fizic, înainte de PL, ar trebui efectuată o CT craniană.

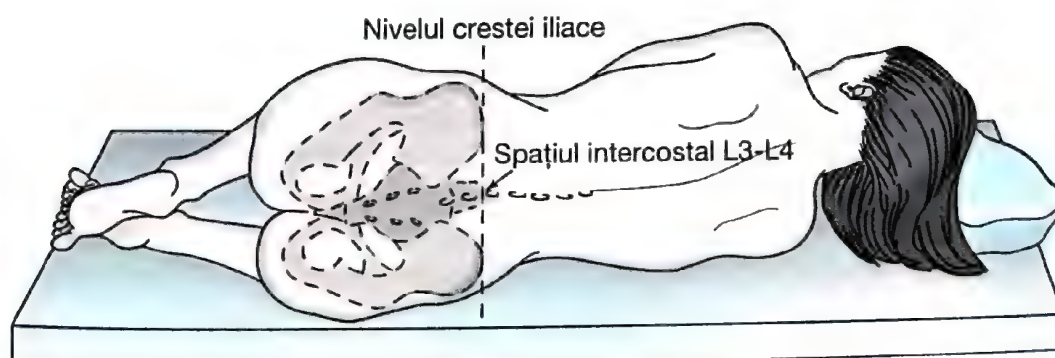


### TEHNICĂ

Poziționarea corespunzătoare a pacientului este importantă pentru a asigura succesul procedurii. Se pot folosi două poziții: în decubit lateral și în șezut. Majoritatea PL de rutină se efectuează în decubit lateral (Fig. 4-2). Poziția în șezut este în general de preferat la pacienții obezi. Indiferent de poziție, pacientul ar trebui instruit să flecteze coloana vertebrală pe cât de mult posibil. În poziția de decubit lateral, pacientul trebuie să stea în poziție fetală cu genunchii flectați către abdomen. Stând în șezut, pacientul ar trebui să se aplece peste o noptieră, cu capul peste brațele îndoite.

Locul de acces pentru o PL este sub nivelul conus medullaris, care, la majoritatea adulților, se extinde până la vertebrele L1-L2. Astfel se pot folosi spațiile intervertebrale L3-L4 sau L4-L5 ca punct de acces. Creasta iliacă supero-posterioară ar trebui identificată și coloana palpată la acest nivel. Acest punct reprezintă interspațiul L3-L4, celelalte spații intervertebrale fiind identificate prin referință de la acesta. Punctul de mijloc al spațiului intervertebral dintre procesele spinale reprezintă punctul de intrare pentru acul de toracocenteză. Acest punct ar trebui marcat cu un marker pentru a ghida PL. Pielea este apoi pregătită și sterilizată, persoana care va realiza puncția observând toate tehnicile de pregătire în permanență. Un ac de diametru mic este folosit apoi pentru a anestezia pielea și țesuturile subcutanate. Acul spinal ar trebui introdus perpendicular cu pielea și împins încet. Trocarul ar trebui să fie retras frecvent pe măsură ce acul spinal avansează. Pe măsură ce acul pătrunde în spațiul subarahnoidian câteodată se poate simți o senzație de „pocnitură”. Dacă se atinge osul, acul ar trebui retras până la nivelul pielii și apoi redirectionat mai caudal. Odată ce LCR începe să curgă, se poate măsura presiunea de deschidere. Aceasta trebuie măsurată în poziția de decubit lateral; în cazul în care procedura a fost începută în poziția șezut, pacientul este mutat în aceasta pentru măsurătoare. După măsurarea presiunii de deschidere, LCR ar trebui colectat în tuburi de specimen pentru diverse teste. Cel puțin 10-15 mL de LCR ar trebui recoltate în mai multe tuburi de specimen.

Odată ce recoltarea se finalizează, trocarul trebuie înlocuit și acul spinal înlăturat.



**FIGURA 4-2** Poziționarea adecvată a pacientului în decubit lateral. De reținut că umerii și soldurile sunt în plan vertical, toracele fiind perpendicular pe pat. (După R. P. Simon și colab. (ed.): *Clinical Neurology*, 7<sup>th</sup> ed. New York, Mc Graw-Hill, 2009.)

## ■ COLECTAREA DE PROBE

Evaluarea LCR în vederea diagnosticării se bazează pe scenariul clinic. În general, lichidul cefalorahidian ar trebui întotdeauna trimis pentru numărarea celulelor, nivelul proteinelor și al glucozei și culturi bacteriene. Alte analize specializate ce pot fi realizate pentru LCR includ: culturi virale, culturi fungice și micobacteriene, VDRL, antigen criptococic, benzi oligoclonale și analize citologice.

## ■ POSTPROCEDURĂ

Pentru a reduce riscurile apariției cefalei post-puncție lombară, pacientul ar trebui sfătuit să stea întins cu fața în jos pentru cel puțin 3 ore. Dacă aceasta apare totuși, de ajutor pot fi repausul la pat, hidratarea și analgezice orale. Dacă cefalea post-puncție lombară persistă, pacientul s-ar putea să aibă o scurgere persistentă de LCR. În acest caz, ar trebui să se discute cu un anestezist pentru plasarea unui pansament sangvin epidural.

## ■ PARACENTEZA

Înlăturarea și analiza lichidului peritoneal este prețioasă în evaluarea pacienților cu ascită nouă sau ascită cu etiologie necunoscută. Este de asemenea necesară la pacienții cu cazuri cunoscute de ascită ce suferă o depreciere a stării clinice. Contraindicațiile relative includ diateza hemoragică, intervenții chirurgicale abdominale anterioare, destindere de intestine sau ascite loculate.

## ■ MUNCA DE PREGĂTIRE

Înainte de realizarea unei paracenteze, ar trebui corectată orice diateză hemoragică severă. Distensia intestinală ar trebui de asemenea tratată prin introducerea unei sonde nasogastrice, iar vezica urinară ar trebui golită înainte de realizarea intervenției. Dacă se realizează o paracenteză pentru un volum mare de lichid, ar trebui folosite sticle cu vacuum de dimensiuni mari împreună cu tuburile de conexiune corespunzătoare.

## ■ TEHNICA

Poziționarea corespunzătoare a pacientului îmbunătățește considerabil ușurința cu care se poate realiza o paracenteză. Pacientul ar trebui instruit să stea culcat pe spate, cu capul patului ridicat la 45°. Această poziție ar trebui să fie menținută pentru aproximativ 15 minute, ceea ce permite lichidului ascitic să se acumuleze în partea dependentă a abdomenului.

Locul preferat de acces pentru paracenteză este un punct de mijloc între simfiza pubiană și ombilic; acesta se corelează cu locația relativă a avascularizării liniei albe (linea alba). Puncția mediană ar trebui să fie evitată dacă există o cicatrice ca urmare a unei intervenții anterioare, pentru că în urma acesteia ar putea apărea neovascularizare. Locurile alternative pentru puncție includ flancurile, lateral față de mușchiul drept abdominal, dar trebuie mare atenție la evitarea vaselor sangvine colaterale care s-ar putea să se fi format la pacienții cu hipertensiune arterială.

Pielea este pregătită și sterilizată. Pielea, țesutul subcutanat și peretele abdominal până la peritoneu ar trebui să fie infiltrate cu un anestezic. Acul de paracenteză cu o seringă atașată este apoi introdus pe linia de mijloc în plan perpendicular cu pielea. Pentru a preveni scurgerea de lichid ascitic, tehnica „Z-tracking” ar putea fi folositoare: după penetrarea pielii, acul este introdus



1-2 cm înainte de a avansa mai mult. Acul este apoi introdus lent în vreme ce se realizează în mod continuu aspirația. În momentul în care peritoneul este penetrat, acul va avansa dintr-o dată ușor. Lichidul ar trebui să curgă liber în seringă imediat după acest moment. Pentru o paracentză diagnostică, extrageți 50 mL de lichid ascitic. Pentru paracenteza de volum ridicat, extragerea directă în containere cu vacuum, folosindu-se tuburi conectoare, este opțiunea cea mai frecvent utilizată.

După recoltarea tuturor probelor, acul de paracentză ar trebui înlăturat, iar la locul puncției, aplicată presiune în mod corespunzător.

#### ■ COLECTAREA PROBELOR

Lichidul peritoneal ar trebui trimis pentru numărarea celulelor, nivelul proteinelor și al glucozei, și culturi bacteriene. Măsurarea nivelului albuminei din lichidul ascitic este, de asemenea, necesară pentru calcularea gradientului ser/albumină ascitică. În funcție de scenariul clinic, pot fi obținute alte analize, printre care culturi micobacteriene, nivelul amilazei, al adenozin deaminazei, al trigliceridelor și examenul citologic.

#### ■ POSTPROCEDURĂ

Pacientul trebuie monitorizat cu atenție după paracentză și ar trebui sfătuit să stea în decubit dorsal în pat mai multe ore. Dacă apare scurgerea persistentă de lichid, continuați repausul la pat, aplicând un bandaj cu presiune la locul puncției. Pentru pacienții cu disfuncții hepatice supuși unei paracenteze de volum ridicat, reducerea bruscă a volumului intravascular poate precipita sindromul hepatorenal. S-a demonstrat că administrarea a 25 g de albumină i.v. după o astfel de intervenție reduce incidența insuficienței renale ulterioare. În final, dacă analiza lichidului ascitic arată prezența peritonitei bacteriene spontane, atunci ar trebui administrate cât mai rapid antibiotice i.v. (împotriva bacteriilor intestinale Gram-negative) și albumină i.v.

Pentru mai multe informații, vezi Robbins E., Hauser S. L.: Technique for Lumbar Puncture, cap. e46, și clipurile cu Proceduri Clinice în cap. e54-e57 în HPIM-18.

## CAPITOLUL 5

### Principiile îngrijirii pacientului în stare critică

#### ■ EVALUAREA ÎNȚĂLĂ A PACIENTULUI ÎN STARE CRITICĂ

Îngrijirea inițială a pacientului în stare critică trebuie adeseori realizată rapid și înainte de a se obține o anamneză completă. Stabilizarea fiziologică începe cu principiile tehnicilor avansate de susținere cardiovasculară și implică frecvent tehnici invazive cum ar fi ventilarea mecanică și terapia de substituție renală pentru a susține sistemele de organe care cedează. Au fost dezvoltate variate sisteme de catalogare a severității afecțiunilor, cum ar fi APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Deși aceste unelte sunt folosite

pentru asigurarea unei similarități între grupuri de pacienți implicați în teste clinice sau în monitorizarea asigurării calității, relevanța lor pentru pacienții individuali este mai puțin clară. Aceste sisteme de notare nu sunt folosite în mod normal pentru a ghida managementul clinic.

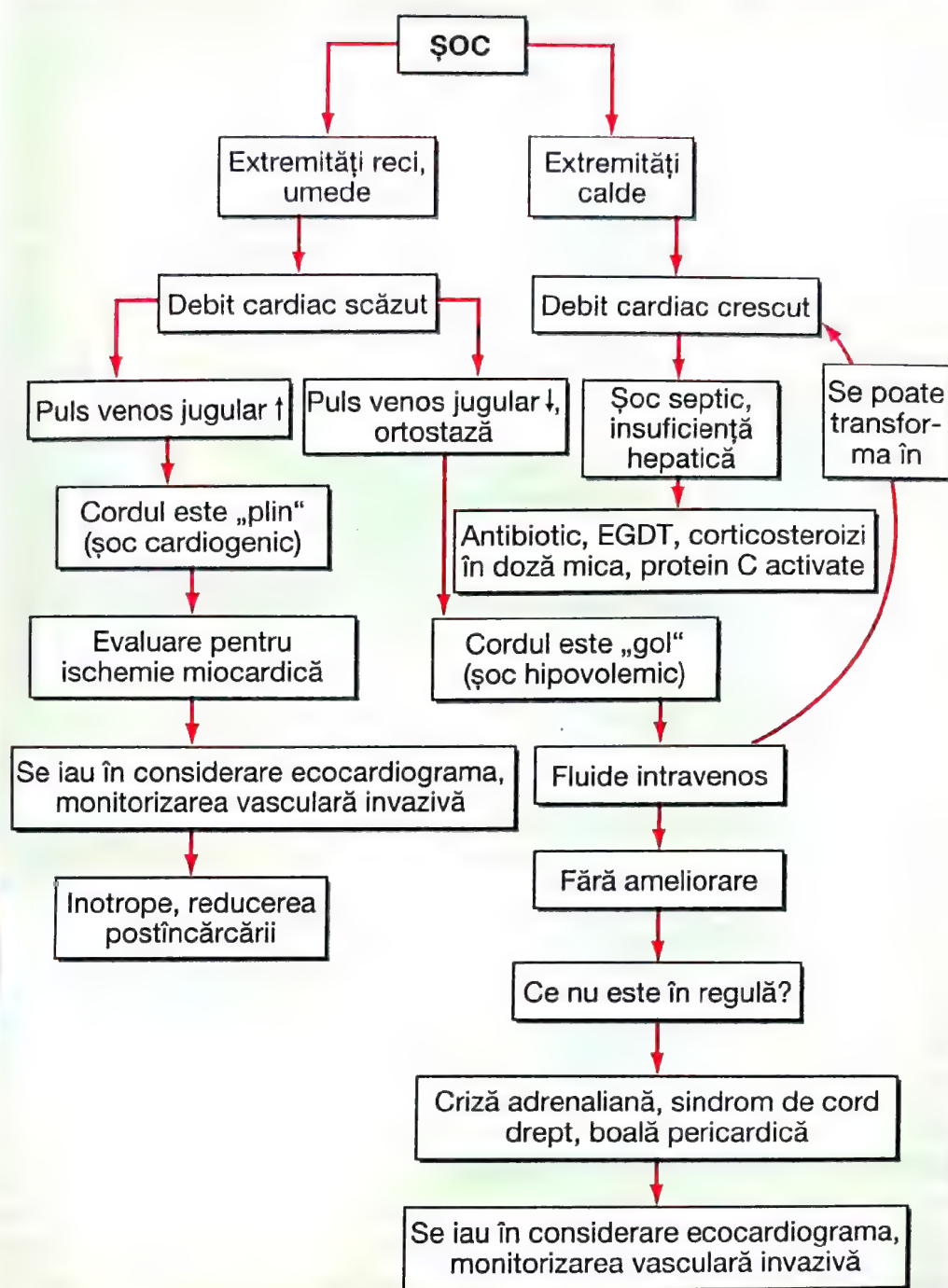
## ■ ȘOCUL

Șocul, care este caracterizat prin hipoperfuzia multiorganică și hipoxia țesuturilor, este o problemă frecventă care necesită internarea în secția de terapie intensivă. Există o varietate de indicatori clinici ai șocului, inclusiv reducerea tensiunii arteriale medii, tahicardie, tahipnee, răcirea extremităților, status mental alterat, oligurie și acidoză lactică. Deși hipotensiunea arterială este de obicei observată în șoc, nu există un prag pentru tensiunea arterială care să îl definească. Șocul poate fi rezultatul unui debit cardiac scăzut, rezistență vasculară sistemică redusă sau ambele. Cele trei principale categorii ale șocului sunt: hipovolemic, cardiogenic și debit cardiac ridicat/rezistență vasculară sistemică redusă. Examinarea clinică poate fi de folos pentru evaluarea debitului clinic adecvat, cu presiune de puls îngustată, extremități reci și timp de reumplere capilară întârziat ca indicatori ai unui debit cardiac redus. Indicatorii debitului cardiac ridicat (de exemplu, presiune de puls largă, extremități calde și timp de reumplere capilară crescut) asociați cu șocul indică o rezistență vasculară sistemică redusă. Debitul cardiac redus poate fi cauzat de depleția volumului intravascular (de exemplu, hemoragie) sau disfuncția cardiacă. Depleția volumului intravascular poate fi evaluată prin: măsurarea tensiunii venoase la nivel jugular, schimbările în tensiunea atriului drept cu respirație spontană sau modificări în presiunea pulsului în timpul ventilației mecanice cu presiune pozitivă. Rezistența vasculară sistemică redusă este deseori cauzată de septicemie, dar hipotensiunea cu debit cardiac ridicat este de asemenea întâlnită în pancreatită, insuficiență hepatică, arsuri, șoc anafilactic, șunt arteriovenos periferic și tireotoxicoză. Resuscitarea timpurie în șocul septic și cardiogenic poate îmbunătăți șansele de supraviețuire; metodele obiective de evaluare, cum ar fi ecocardiografia și/sau monitorizarea vasculară invazivă, ar trebui folosite pentru a complementa examinarea clinică și pentru a reduce la minimum lezarea organelor terminale. Abordarea pacientului aflat în șoc este prezentată în Fig. 5-1.

## ■ SUSȚINEREA VENTILAȚIEI MECANICE

Pacienții în stare critică necesită adeseori ventilare mecanică. În timpul resuscitării inițiale, principiile standard ale susținerii cardiovasculare avansate ar trebui să fie urmate. Ventilația mecanică ar trebui să fie luată în considerare în cazul insuficienței respiratorii hipoxemice acute, care poate apărea în șocul cardiogenic, edemul pulmonar (cardiogenic sau necardiogenic) sau pneumonie. Ventilația mecanică ar trebui să fie considerată o metodă de tratament și în insuficiența ventilatorie, care poate fi rezultatul creșterii sarcinii sistemului respirator – deseori manifestat prin acidoză lactică sau scăderea complianței pulmonare. Ventilația mecanică poate reduce travaliul respirator, poate îmbunătăți oxigenarea arterială prin creșterea furnizării de  $O_2$  la țesuturi și poate reduce acidoza. Scăderea tensiunii arteriale medii după debutul ventilației mecanice apare frecvent din cauza reducerii reîntoarcerii venoase din cauza ventilației de presiune pozitivă, a reducerii secreției de catecolamine endogene și a administrării medicamentelor pentru facilitarea intubării. Din moment ce hipovolemia contribuie deseori la hipotensiune post-intubare, ar trebui luată în considerare opțiunea de administrare de volum pe cale intravenoasă. Tipurile principale de insuficiență respiratorie sunt discutate în [Cap 16](#).





**FIGURA 5-1** Abordarea pacientului în șoc. EGDT, terapie precoce cu direcționare pe obiective – *Early Goal Directed Therapy*.

#### TRATAMENT

#### Pacientul ventilat mecanic

Mulți pacienți care sunt ventilați mecanic necesită tratament pentru durere (în general, cu derivați opioizi) și pentru anxietate (de obicei, cu benzodiazepine, care au, de asemenea, și avantajul de a induce amnezie). Mai puțin frecvent, sunt necesari agenți de blocare neuromusculară pentru a facilita ventilarea atunci când există o desincronizare extremă între eforturile respiratorii ale pacientului și ventilator, ce nu poate fi corectată prin manipularea

setărilor ventilatorului; în timpul tratamentului cu agenți de blocare neuromusculară, este necesară o sedare agresivă. Agenții de blocare neuromusculară ar trebui să fie folosiți cu atenție deoarece, în urma slăbiciunii prelungite se poate instala miopatie.

Eliberarea de ventilația mecanică ar trebui luată în considerare odată cu îmbunătățirea procesului patologic care a dus la aplicarea acestui tratament. Ar trebui realizată testarea zilnică a pacienților intubați pentru potențialul de înlăturare. Oxigenarea stabilă (la valori reduse ale PEEP), tuse și reflexe respiratorii intacte și lipsa nevoii de folosire a agenților vasopresori sunt factori necesari înainte de a fi luată în considerare înlăturarea ventilatorului. Cea mai eficientă abordare a detubării este de obicei un test spontan de respirație, care implică 30-120 de minute de respirație fără susținere semnificativă a ventilării. Se poate folosi fie un sistem de respirație cu piesă deschisă în T, fie valori minime de susținere respiratorie (susținerea presiunii pentru a depăși rezistența sondei endotraheale și/sau valori reduse ale CPAP). Testul este considerat eșuat dacă apar: tahipnee (rată respiratorie  $>35$  de respirații/minut pentru  $> 5$  minute), hipoxemie (saturația  $O_2 < 90\%$ ), tahicardie ( $> 140$  de bătăi/minut sau o creștere de peste 20% față de valoarea de bază), bradicardie (reducere de peste 20% față de valoarea de bază), hipotensiune arterială ( $< 90$  mmHg), hipertensiune arterială ( $> 180$  mmHg), creșterea anxietății sau diaforeză. La finalul testului spontan de respirație, *indexul de respirație rapidă superficială* (IRRS sau  $f/VT$ ), care este calculat ca rata respiratorie în respirații/minut împărțit la volumul curent calculat în litri, poate fi folosit pentru prezicerea potențialului de „înțarcare”. Un raport  $f/VT < 105$  la sfârșitul testului de respirație spontană justifică o încercare de extubare. Întreruperi zilnice ale perfuziei de sedative în conjuncție cu teste de respirație spontană pot limita sedarea excesivă și pot scurta durata nevoii ventilației mecanice. În pofida protocoalelor de „înțarcare” atente, până la 10% dintre pacienți pot avea probleme după extubare și s-ar putea să necesite reintubarea.

## ■ INSUFICIENȚA MULTIPLĂ DE ORGANE

Insuficiența multiplă de organe este un sindrom definit prin disfuncția sau eșecul total simultan a două sau mai multe organe la pacienții cu afecțiuni grave. Acest fenomen este o consecință frecventă a afecțiunilor sistemice inflamatorii (de exemplu, septicemia, pancreatita și traumatismele). Pentru a îndeplini criteriile pentru insuficiența multiplă de organe, aceasta trebuie să persiste mai mult de 24 de ore. Prognosticul se agravează cu creșterea duratei insuficienței organului și numărul de sisteme de organe implicate.

## ■ MONITORIZAREA ÎN SECȚIA DE TERAPIE INTENSIVĂ

În cazul afecțiunilor critice, este necesară monitorizarea continuă atentă și frecventă a mai multor sisteme de organe. Pe lângă puls-oximetrie, testarea frecventă a gazelor sangvine poate arăta evoluția dereglărilor acido-bazice și evalua caracterul adecvat al ventilării. Monitorizarea presiunii intraarteriale este realizată frecvent pentru a urmări presiunea sangvină și pentru a oferi probe de gaze din sângele arterial și alte probe de sânge. Cateterele pentru artera pulmonară (Swan-Ganz) pot oferi date despre tensiunea la nivelul arterei pulmonare, debitul cardiac, rezistența vasculară sistemică și măsurători ale nivelului de oxigen. Cu toate acestea, nu a fost demonstrat niciun beneficiu în ceea ce



privește morbiditatea sau mortalitatea în urma folosirii cateterelor pentru artera pulmonară, și pot apărea complicații semnificative la plasarea accesului venos central (de exemplu, pneumotorax, infecții) sau al cateterului pentru artera pulmonară (de exemplu, aritmii cardiace, rupturi ale arterei pulmonare). Din aceste motive, nu este recomandată cateterizarea de rutină a arterei pulmonare la pacienții bolnavi în stare critică.

Pentru pacienții intubați care primesc moduri de ventilare mecanică controlate în funcție de volum, mecanicile respiratorii pot fi urmărite cu ușurință. Presiunea de vârf a căilor respiratorii este măsurată în mod regulat de ventilatoarele mecanice, iar presiunea de platou poate fi evaluată prin includerea unei pauze pe finalul respirației. Rezistența la inspirație a căilor respiratorii este calculată ca diferența dintre presiunea de vârf a căilor respiratorii și cea de platou (cu ajustarea pentru debit). Creșterea rezistenței căilor respiratorii poate fi cauzată de bronhospasme, secreții respiratorii sau un tub endotraheal îndoit. Complianța statică a sistemului respirator este calculată ca volumul curent împărțit la variația presiunii căilor respiratorii (presiunea de platou minus PEEP). Complianța redusă poate apărea din cauza revărsatelor pleurale, a pneumotoraxului, a pneumoniei, a edemului pulmonar sau auto-PEEP (presiune de sfârșit de expirație ridicată din cauza timpului insuficient pentru golirea alveolară înainte de următoarea inspirație).

#### ■ PREVENIREA COMPLICAȚIILOR AFECȚIUNILOR CRITICE

Pacienții în stare critică sunt predispuși la mai multe complicații, inclusiv următoarele:

- Septicemie – adeseori în legătură cu monitorizarea invazivă a pacienților în stare critică.
- Anemie – cauzată de obicei de inflamația cronică sau de pierderea iatrogenă de sânge. Se recomandă o abordare conservatoare în administrarea transfuziilor de sânge, cu excepția cazurilor în care pacientul are o hemoragie activă.
- Tromboza venoasă profundă – poate apărea la nivelul cateterelor venoase centrale în pofida profilaxiei standard cu heparină s.c. sau a dispozitivelor de compresie secvențială a extremităților inferioare. Heparinele cu greutate moleculară redusă (de exemplu, enoxaparina) sunt mai eficiente la pacienții cu risc crescut decât heparina nefragmentată.
- Hemoragii GI – ulcerile de stres ale mucoasei gastrice apar frecvent la pacienții cu diateză hemoragică, șoc sau insuficiență respiratorie, fiind nevoie de neutralizarea profilactică a acizilor la acești pacienți.
- Insuficiență renală acută – este o problemă frecvent întâlnită la pacienții din secțiile de terapie intensivă, exacerbată de medicația nefrotoxică și de hipoperfuzie. Cea mai frecventă etiologie este necroza tubulară acută. Tratatamentul cu doze scăzute de dopamină nu protejează împotriva insuficienței renale acute.
- Nutriția inadecvată și hiperglicemia – alimentația enterală, atunci când este posibilă, este preferată în defavoarea celei parenterale, deoarece aceasta din urmă este asociată cu multiple complicații, inclusiv hiperglicemie, colestază și septicemie. Utilitatea unui control drastic al glicemiei în terapia intensivă este controversată.
- Starea de slăbiciune legată internarea în secția de terapie intensivă – au fost descrise neuropatii și miopatii – în general după o săptămână de terapie intensivă. Aceste complicații sunt frecvente în special în cazul septicemiei.

## ■ DISFUNȚII NEUROLOGICE LA PACIENȚII ÎN STARE CRITICĂ

La pacienții aflați în stare critică pot apărea o varietate de probleme neurologice. Majoritatea pacienților internați la terapie intensivă prezintă episoade de delir, caracterizat prin modificări acute ale statusului mental, lipsă de atenție, gândire dezorganizată și nivel de conștiență alterat. Folosirea dexmedetomidinei este asociată cu mai puține cazuri de delir la pacienții aflați la terapie intensivă în comparație cu midazolamul, unul dintre sedativele convenționale. Complicațiile neurologice mai puțin frecvente, dar importante, includ leziuni anoxice ale creierului, accidentul vascular cerebral și status epilepticus.

## ■ LIMITAREA SAU ÎNCETAREA ÎNGRIJIRII

În secția de terapie intensivă se întâmplă frecvent cazuri de limitare sau încetare a îngrijirii. Avansurile tehnologiei au permis multor pacienți cu puține sau fără șanse de recuperare să fie menținuți în secția de terapie intensivă. În cazuri din ce în ce mai frecvente, pacienții, familiile și persoanele care oferă îngrijire au recunoscut validitatea etică de a limita sau înceta îngrijirea atunci când pacientul sau persoana cu putere decizională stabilește că țelurile de îngrijire ale pacientului nu mai pot fi atinse în situația clinică curentă.

Pentru mai multe informații, vezi Kress J. P., Hall J. B.: Approach of Patient With Critical Illness, cap 267, p. 2196, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 6

## Durerea și managementul acesteia

### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Durerea

Durerea este cel mai frecvent simptom care determină o persoană să se adreseze medicului. Managementul durerii depinde de determinarea cauzei, de atenuarea factorilor declanșatori și potențatori, ca și de oferirea unei ameliorări rapide oricând este posibil. Ca origine, durerea poate fi somatică (piele, articulații, mușchi), viscerală sau neuropatică (afecțiuni ale nervilor, ale căilor nervoase medulare sau ale talamusului). Caracteristicile fiecărui tip sunt prezentate în **Tabelul 6-1**.

**DUREREA NEUROPATICĂ** Definiții: *nevralgia*: durere în teritoriul unui singur nerv, de exemplu, nevralgia trigeminală; *disestezia*: senzații spon-tane, neplăcute și anormale; *hiperalgezia* și *hiperestezia*: răspuns exagerat la stimuli nociceptivi și, respectiv, tactili; *alodinia*: perceperea stimulilor mecanici luminoși ca dureroși, de exemplu, când vibrația provoacă durere. Percepția redusă a durerii este denumită *hipalgezie* sau *analgezie*, când durerea este absentă. *Cauzalgia* este o durere sub formă de arsură severă fără limite determinate și care acompaniază disfuncția sistemului nervos simpatic (transpirație; modificări vasculare, tegumentare și ale părului – distrofie simpatică) ce apare ca urmare a lezării unui nerv periferic.



**TABELUL 6-1** CARACTERISTICILE DURERII SOMATICE ȘI NEUROPATICE**Durerea somatică**

Stimulul nociceptiv este, de obicei, evident

De obicei bine localizată

În experiența pacientului este similară cu alte dureri somatice

Calmată de analgezice narcotice sau antiinflamatoare

**Durerea viscerală**

Cel mai frecvent activată de către un proces inflamator

Durerea este deseori slab localizată și, de obicei, referită

Asociată cu un disconfort difuz, de exemplu, greață, balonare

Calmată de analgezice narcotice

**Durerea neuropatică**

Nu există un stimul nociceptiv evident

Dovezi asociate de leziuni nervoase, de exemplu, deteriorare senzorială, slăbiciune

Neobișnuită, diferită de durerea somatică, deseori acută sau ca o curentare

Doar parțial calmată de către analgezicele narcotice, poate răspunde bine la antidepresive sau anticonvulsive

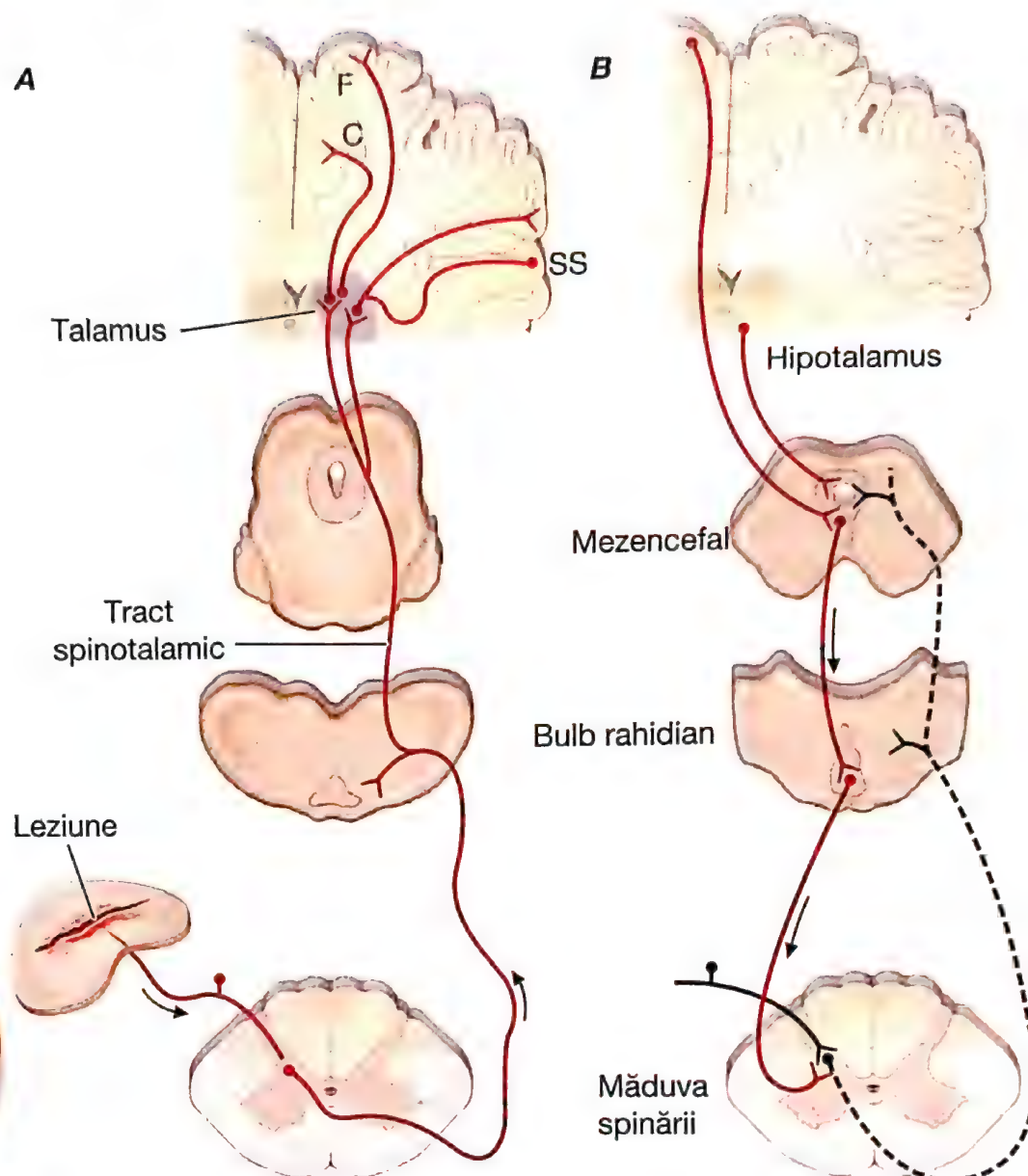
*Sensibilizarea* se referă la un prag redus pentru activarea primară a nociceptorilor ca urmare a stimulării repetate în țesuturi afectate sau inflamate; mediatorii inflamatori joacă un rol în acest proces. Sensibilizarea contribuie la sensibilitate locală, durere și hiperalgezie (așa cum se întâmplă în arsurile solare).

*Durerea reflexă* (referită) apare ca rezultat al convergenței impulsurilor senzoriale de la piele și viscere pe un singur neuron spinal ce transmite semnale de durere la creier. Din cauza acestei convergențe, impulsul de la structurile profunde este localizat greșit pe o regiune de piele inervată de același segment spinal.

**DUREREA CRONICĂ** Problema aceasta este deseori greu de diagnosticat și pacienții pot părea afectați emoțional. Mai mulți factori pot cauza, perpetua sau exacerba durerea cronică: (1) afecțiuni dureroase pentru care nu există tratament (de exemplu, artrită, cancer, migrene, neuropatie diabetică); (2) factori neurali inițiați de o afecțiune care persistă după tratarea acesteia (de exemplu, nervi senzoriali sau simpatici lezați); (3) afecțiuni psihice. Acordați atenție specială anamnezei și depresiei. Cazurile de depresie sunt frecvente, tratabile și potențial fatale (suicid).

**FIZIOPATOLOGIE: ORGANIZAREA CĂILOR DURERII**

Stimulii senzoriali inductori de durere (nociceptivi) din piele și viscere activează terminațiile nervoase periferice ale neuronilor primari aferenți, care realizează sinapse cu neuronii secundari la nivelul măduvei spinării (Fig. 6-1). Acești neuroni secundari formează căi ascendente încrucișate care ajung la talamus și sunt proiectate în cortexul somatosenzorial. Neuronii ascendenți paraleli se



**FIGURA 6-1** Căile de transmitere și modulare a durerii. **A.** Sistemul de transmitere pentru mesajele nociceptive. Stimulii nocivi activează terminațiile senzitive periferice ale nociceptorilor primari aferenți prin procesul de transducție. Mesajul este apoi transmis prin nervul periferic la măduva spinării, unde realizează sinapsă cu celulele de origine ale căii ascendente majore de transmitere a durerii, tractul spinothalamic. Mesajul este transmis în talamus la cortexul cingulat anterior (C), cortexul insular frontal (F) și cortexul somato-senzorial (SS). **B.** Rețeaua de modulare a durerii. Impulsurile de la cortexul frontal și hipotalamus activează celule din mezencefal care controlează celulele spinale de transmitere a durerii prin celulele din măduva spinării.

conectează cu nucleii trunchiului cerebral, talamici ventrocaudali și talamici mediali. Aceste căi paralele proiectează în sistemul limbic și stau la baza aspectului emoțional al durerii. Transmiterea durerii este reglată la nivelul cornului dorsal de către căile bulbospinale descendente care conțin serotonină, norepinefrină și mai multe neuropeptide.

Agenții care modifică percepția durerii pot acționa prin reducerea inflamației țesuturilor (AINS, inhibitori ai sintezei prostaglandinelor), pot interfera cu transmiterea durerii (narcotice) sau intensifică modularea descendentă (narcoticele și antidepresivele). Substanțele anticonvulsivante (gabapentina, carbamazepina)



pot fi eficiente în cazul senzațiilor aberante de durere care apar în urma leziunilor nervilor periferici.

## TRATAMENT Durerea (Tabelul 6-2)

### DUREREA SOMATICĂ ACUTĂ

- Durere moderată: de obicei, se tratează eficient cu analgezice nenarcotice, de exemplu, aspirină, acetaminofen și AINS, care inhibă ciclooxygenaza (COX) și, cu excepția acetaminofenului, au efecte antiinflamatoare, în special la doze mari. Sunt în special eficiente pentru cefalee și durerile musculoscheletice.
- Ketorolacul administrat parenteral este suficient de potent și rapid pentru a înlocui opioidele pentru mulți pacienți cu durere acută severă.
- Analgezicele narcotice în forme orale sau parenterale pot fi folosite pentru durere mai severă. Acestea sunt cele mai eficiente medicamente disponibile; naloxona, un antagonist opioid, ar trebui să fie disponibil atunci când se folosesc doze mari de narcotice sau când pacienții sunt instabili.
- Analgezia controlată de pacienți (PCA) permite infuzia unei doze de bază plus bolusuri auto-administrate (activate prin apăsarea unui buton) la nevoie, pentru controlul durerii.

### DUREREA CRONICĂ

- Realizați un plan clar de tratament inclusiv țeluri specifice și realiste pentru terapie, de exemplu, o noapte cu somn liniștit, a fi capabil să meargă la cumpărături sau reîntoarcerea la serviciu.
- Pentru îmbunătățirea calității vieții s-ar putea să fie necesară o abordare multidisciplinară care utilizează medicație, consiliere, terapie fizică, blocaje nervoase și chiar intervenție chirurgicală.
- Evaluarea psihologică este esențială; modelele de tratament bazate pe comportament sunt deseori de ajutor.
- Unii pacienți s-ar putea să aibă nevoie de trimiteri la o clinică specializată în managementul durerii; pentru alții, doar managementul farmacologic poate fi suficient.
- Antidepresivele triciclice sunt folosite în managementul durerii cronice de diferite cauze, inclusiv durerile de cap, neuropatia diabetică, nevralgia postherpetică, durerea cronică de spate și durerea centrală post-accident vascular cerebral.
- Anticonvulsivantele și antiaritmicele sunt de folos pentru pacienții cu durere neurooptică și care nu prezintă semne de disfuncții simpatice (de exemplu, neuropatie diabetică, nevralgia trigeminală).
- Folosirea pe termen lung de opioide este acceptată pentru durerea provocată de afecțiunile maligne, dar este controversată pentru durerea de origine benignă. Atunci când alte abordări eșuează, compușii opioizi cu acțiune îndelungată cum ar fi levorfanolul, metadona, morfina cu eliberare retard sau fentanil transdermic pot fi considerate ca metode de tratament pentru acești pacienți.

Pentru mai multe informații, vezi Rathmell H. P., Fields H. L.: Pain: Pathophysiology and Management, cap. 11, p. 93, în HPIM-18.

**TABELUL 6-2 MEDICAMENTE PENTRU AMELIORAREA DURERII**

Denumire generică	Doză, mg	Interval	Observații
<b>Analgezice nenarcotice:doze și intervale uzuale</b>			
Acid acetilsalicilic	650 p.o.	La 4 ore	Sunt disponibile preparate protejate enteric
Acetaminofen	650 p.o.	La 4 ore	Efecte secundare rare
Ibuprofen	400 p.o.	La 4-6 ore	Se eliberează fără prescripție medicală
Naproxen	250-500 p.o.	La 12 ore	Efectele întârziate pot fi cauzate de timpul de înjumătățire prelungit
Fenoprofen	200 p.o.	La 4-6 ore	Contraindicat în bolile renale
Indometacin	20-50 p.o.	La 8 ore	Efecte secundare gastrointestinale frecvente
Ketorolac	15-60 i.m./i.v.	La 4-6 ore	Disponibil pentru administrare parenterală
Celecoxib	100-200 p.o.	La 12-24 de ore	Util în artrită
Valdecoxib	10-20 p.o.	La 12-24 de ore	Nu se mai comercializează în SUA din anul 2005
Denumire generică	Parenteral - doză, mg	Per os - doză, mg	Observații
<b>Analgezice narcotice:doze și intervale uzuale</b>			
Codeină	30-60 la 4 ore	30-60 la 4 ore	Greață frecvent
Oxicodon	-	5-10 la 4-6 ore	De obicei, disponibil în combinație cu acetaminofen sau aspirină
Morfină	5 la 4 ore	30 la 4 ore	
Morfină retard	-	15-60 x 2-3/zi	Preparate orale cu eliberare prelungită
Hidromorfon	1-2 la 4 ore	2-4 la 4 ore	Acțiune mai scurtă decât sulfatul de morfină
Levorfanol	2 la 6-8 ore	4 la 6-8 ore	Acțiune mai lungă decât sulfatul de morfină; se absoarbe bine p.o.
Metadonă	5-10 la 6-8 ore	5-20 la 6-8 ore	Sedare întârziată din cauza timpului lung de înjumătățire; tratamentul nu trebuie inițiat cu o doză > 40 mg/zi, iar creșterea dozei se face la minimum 3 zile



Meperidină	50-100 la 3-4 ore	300 la 4 ore	Absorbție p.o. scăzută; normeperidina este un metabolit toxic; nu se recomandă utilizarea de rutină
Butorfanol	-	1-2 la 4 ore	Spray intranazal
Fentanil	25-100 µg/oră	-	Plasture transdermic la 72 de ore
Tramadol	-	50-100 la 4-6 ore	Acțiune mixtă opioidă/adrenergică

Denumire generică	Blocarea absorbției		Puterea seda- tivă	Puterea anticoli- nergică	Hipotensiune ortostatică	Aritmie car- diacă	Doza medie, mg/zi	Interval, mg/zi
	5-HT	NE						
Antidepresive <sup>a</sup>								
Doxepină	++	+	Înaltă	Moderată	Moderată	Rar	200	75-400
Amitriptilină	+++++	++	Înaltă	Foarte înaltă	Moderată	Da	150	25-300
Imipramină	+++++	++	Moderată	Moderată	Înaltă	Da	200	75-400
Nortriptilină	+++	++	Moderată	Moderată	Scăzută	Da	100	40-150
Desipramină	+++	+++++	Scăzută	Scăzută	Scăzută	Da	150	50-300
Venlafaxin	+++	++	Scăzută	Fără	Fără	Nu	150	75-400
Duloxetină	+++	+++	Scăzută	Fără	Fără	Nu	40	30-60

Denumire generică	Per os - doză, mg	Interval	Denumire generică	Per os - doză, mg	Interval
<b>Anticonvulsivante și antiaritmice<sup>a</sup></b>					
Fenitoină	300	Zilnic, la culcare	Clonazepam	1	La 6 ore
Carbamazepină	200-300	La 6 ore	Gabapentin <sup>b</sup>	600-1 200	La 8 ore
Oxcarbazepină	300	La 12 ore	Pregabalin	150-600	La 12 ore

<sup>a</sup> Antidepresivele, anticonvulsivantele și antiaritmicele nu sunt aprobate de Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul durerii în SUA.

<sup>b</sup> Gabapentinul în doze de până la 1800 mg/zi este aprobat de FDA pentru tratamentul neuralgiei postherpetice.

**Abrevieri:** 5-HT, serotonină; NE, norepinefrină.

## CAPITOLUL 7

## Evaluarea statusului nutrițional

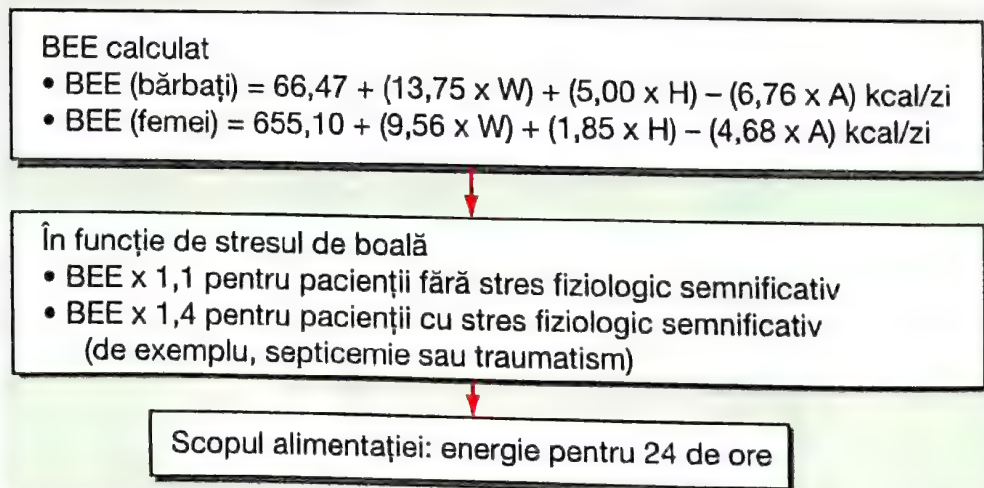
Stabilitatea greutateii corporale necesită ca aportul de energie și consumul acesteia să fie echilibrate în timp. Categoriile principale de randament energetic sunt consumul energetic de repaus (REE-*resting energy expenditure*) și activitatea fizică; sursele minore includ costul energetic al metabolizării alimentelor (efectul termic al alimentelor sau al activității dinamice specifice) și termogeneza prin frison. Aportul energetic mediu este de aproximativ 2 800 kcal/zi pentru bărbați și aproximativ 1 800 kcal/zi pentru femei, deși aceste valori estimative variază în funcție de vârstă, dimensiuni corporale și nivel de activitate. Consumul bazal de energie (BEE-*basal energy expenditure*) măsurat în kcal/zi poate fi estimat folosind formula Harris și Benedict (Fig. 7-1).

Consumul dietetic de referință (DRI) și doza zilnică recomandată (DZR) au fost definite pentru multe nutrienți, inclusiv 9 aminoacizi esențiali, 4 vitamine liposolubile și 10 vitamine hidrosolubile, mai multe vitamine, acizi grași, colină și apă (Tabelele 73-1 și 73-2, pp. 590 și 591, în HPIM-18). Necesarul normal de apă este de 1,0-1,5 mL/kcal energie cheltuită la adulți, cu variații în cazul pierderilor excesive. DZR în cazul proteinelor este de 0,6 g/kg greutate corporală ideală, reprezentând 15% din aportul caloric total. Lipidele ar trebui să constituie cel mult 30% din totalul caloriilor, iar grăsimile saturate ar trebui să fie < 10% din calorii. Cel puțin 55% dintre calorii ar trebui să fie derivate din carbohidrați.

## ■ MALNUTRIȚIA

Malnutriția apare ca rezultat al unui aport inadecvat sau al asimilării gastro-intestinale anormale a caloriilor din dietă, consum excesiv de energie sau metabolism alterat al rezervelor de energie din cauza unui proces intrinsec de boală.

Atât pacienții din ambulator, cât și cei spitalizați se află sub un risc de apariție a malnutriției dacă îndeplinesc unul sau mai multe dintre următoarele criterii:



**FIGURE 7-1** Consumul bazal de energie (BEE) măsurat în kcal/zi estimat folosind formula Harris și Benedict. A, vârsta în ani; H, înălțimea în centimetri; W, greutatea în kilograme.



- Pierderea neintenționată a > 10% din greutatea corporală obișnuită din ultimele 3 luni.
- Greutatea corporală <90 % din greutatea ideală pentru înălțimea pacientului (Tabelul 7-1).
- Indexul de masă corporală (IMC: greutate/înălțime<sup>2</sup> în kg/m<sup>2</sup>) < 18,5.

Există două forme severe de malnutriție: *marasmul*, care se referă la o stare generalizată de înfometare care apare în contextul unui aport energetic scăzut cronic, și *kwashiorkor*, care se referă la malnutriție proteică selectivă din cauza aportului și a catabolismului proteic scăzute ca urmare a unei afecțiuni acute, potențial fatale sau a unor boli cronice inflamatoare. În cazul kwashiorkorului, pentru prevenirea complicațiilor infecțioase și a vindecării deficitare a leziunilor, este indicat suport nutrițional agresiv.

**TABELUL 7-1 GREUTATEA IDEALĂ ÎN FUNCȚIE DE ÎNĂLȚIME**

Bărbați				Femei			
Înălțime <sup>a</sup>	Greutate <sup>a</sup>	Înălțime	Greutate	Înălțime	Greutate	Înălțime	Greutate
145	51.9	166	64.0	140	44.9	161	56.9
146	52.4	167	64.6	141	45.4	162	57.6
147	52.9	168	65.2	142	45.9	163	58.3
148	53.5	169	65.9	143	46.4	164	58.9
149	54.0	170	66.6	144	47.0	165	59.5
150	54.5	171	67.3	145	47.5	166	60.1
151	55.0	172	68.0	146	48.0	167	60.7
152	55.6	173	68.7	147	48.6	168	61.4
153	56.1	174	69.4	148	49.2	169	62.1
154	56.6	175	70.1	149	49.8		
155	57.2	176	70.8	150	50.4		
156	57.9	177	71.6	151	51.0		
157	58.6	178	72.4	152	51.5		
158	59.3	179	73.3	153	52.0		
159	59.9	180	74.2	154	52.5		
160	60.5	181	75.0	155	53.1		
161	61.1	182	75.8	156	53.7		
162	61.7	183	76.5	157	54.3		
163	62.3	184	77.3	158	54.9		
164	62.9	185	78.1	159	55.5		
165	63.5	186	78.9	160	56.2		

<sup>a</sup> Valorile sunt exprimate în centimetri pentru înălțime și în kilograme pentru greutate. Pentru a obține înălțimea exprimată în inch, se împarte înălțimea în cm cu 2,54. Pentru a obține greutatea în pounds, se înmulțește greutatea în kg cu 2,2.

**Sursă:** adaptat după G. L. Blackburn și colab.: *Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient*. J Parenter Enteral Nutr 1:11, 1997, cu permisiune.

## Etiologie

Principalele cauze ale malnutriției sunt: înfometarea, stresul în urma intervențiilor chirurgicale sau a afecțiunilor severe și mecanisme mixte. Înfometarea apare ca rezultat al aportului dietetic scăzut (din cauza sărăciei, a alcoolismului cronic, a anorexiei nervoase, a dietelor la modă, a depresiei severe, a afecțiunilor neurodegenerative, a demenței sau a vegetarianismului strict, a durerilor abdominale determinate de ischemia intestinală sau pancreatită, a anorexiei asociate cu SIDA, a cancerului diseminat, a insuficienței cardiace sau a insuficienței renale) sau al asimilării reduse din cauza dietei (în insuficiența pancreatică, boala intestinului scurt, boala celiacă sau în obstrucție esofagiană, gastrică sau intestinală). Factorii care contribuie la stresul fizic includ: febra, traumatismele acute, intervenții chirurgicale majore, arsuri, septicemie acută, hipertiroidism și inflamații care apar în caz de pancreatită, boală vasculară de collagen și afecțiuni infecțioase cronice cum ar fi tuberculoza sau infecții oportuniste în SIDA. Mecanismele mixte apar în SIDA, cancerul diseminat, boala pulmonară obstructivă cronică, boala hepatică cronică, boala Crohn, colită ulcerativă și insuficiența renală.

## Manifestări clinice

- **Generale** – pierderea în greutate, reducerea musculaturii temporale și proximale, reducerea grosimii pliului cutanat.
- **Piele, păr și unghii** – păr ușor de smuls (proteine); păr rar (proteine, biotină, zinc); păr încurcat, echimoze care apar la traumatisme ușoare, peteșii și hemoragii perifoliculare (vitamina C); iritație de tip „vopsea scorjită” la nivelul extremităților inferioare (zinc), hiperpigmentarea pielii în zonele expuse (niacină, triptofan), coilonichie (fier).
- **Ochi** – paloare conjunctivală (anemie); cecitate nocturnă, deshidratare și pete Bitot (vitamina A); oftalmoplegie (tiamină).
- **Cavitatea bucală și mucoase** – glosită și/sau cheiloză (riboflavină, niacină, vitamina B12, piridoxină, acid folic), reducerea simțului gustului (zinc); gingii inflamate și sângerânde (vitamina C).
- **Neurologice** – dezorientare (niacină, fosfor); mers cerebelar, confabulație și amnezie (tiamină); neuropatie terminală (tiamină, piridoxină, vitamina E); pierderea simțului vibrator și al poziției (vitamina B12).
- **Altele** – edem (proteine, tiamină), insuficiență cardiacă (tiamină, fosfor), hepatomegalie (proteine).

Analizele de laborator indică, în cazul malnutriției proteice, valori scăzute pentru albumina serică și capacitatea totală de legare a fierului, și anergie la testarea cutanată. De asemenea, pot fi prezente deficiențe vitaminice specifice.

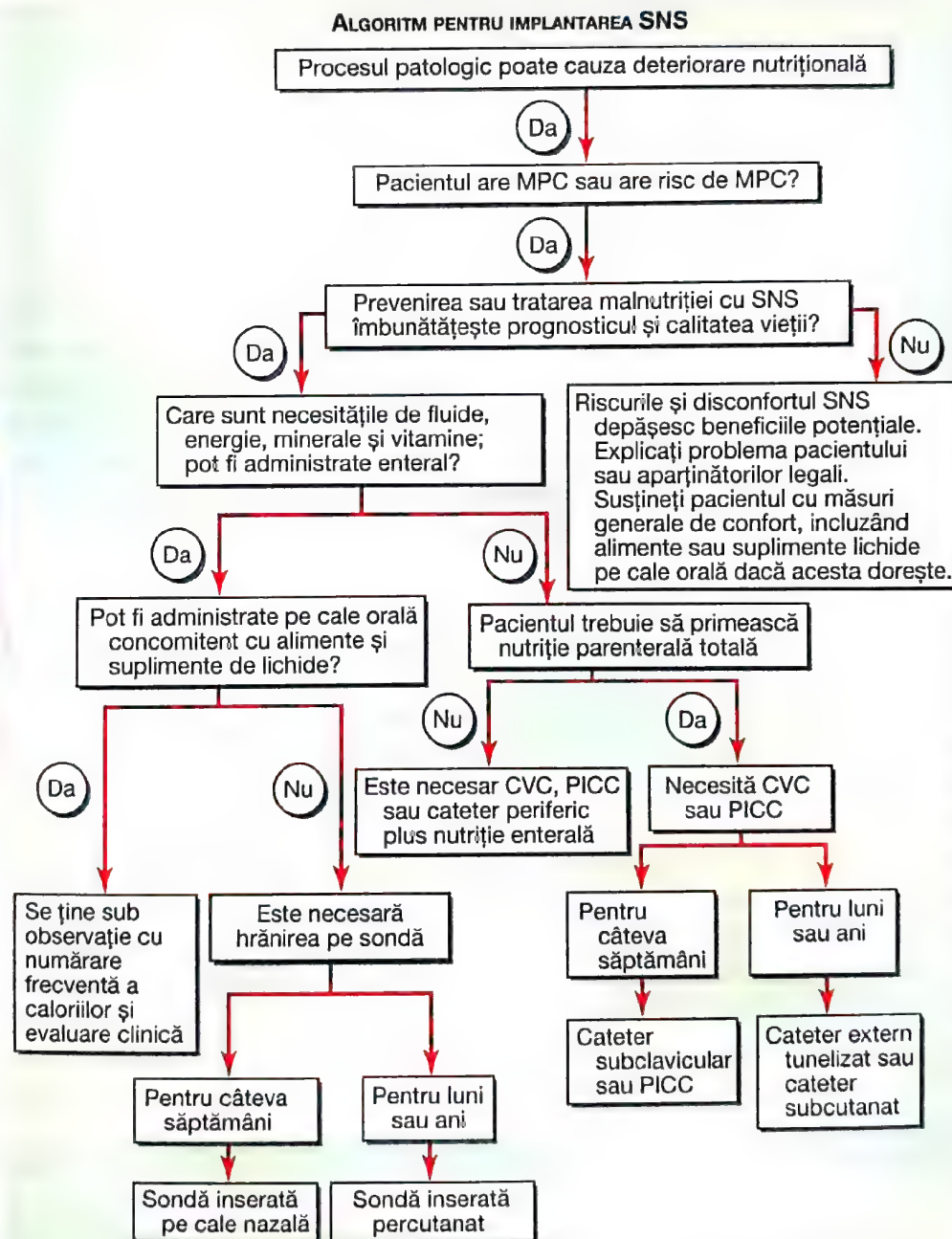
Pentru mai multe informații, vezi Dwyer J.: Nutritional Requirements and Dietary Assessment, cap. 73, p. 588; Russell R. M. și Suter P. M.: Vitamin and Trace Mineral Deficiency and Excess, cap. 74, p. 594; și Heimberger D. C.: Malnutrition and Nutritional Assessment, cap. 75, p. 605, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 8

## Nutriția enterală și parenterală

Supportul nutrițional ar trebui inițiat la pacienții cu malnutriție sau la aceia care sunt supuși unui risc de instalare a malnutriției (de exemplu, afecțiuni care împiedică hrănirea adecvată sau pacienți în stări catabolice, cum ar fi septicemie, arsuri sau traume). O abordare pentru utilizarea diferitelor tipuri de suport nutrițional specializat (SNS) este redată în Fig. 8-1.



**FIGURA 8-1** Decizii de luat pentru implementarea suportului nutrițional specializat (SNS). CVC, cateter venos central; MPC, malnutriție protein-calorică; PICC, cateter central inserat periferic. (Adaptat după capitolul 16e din *Harrison Principles of Internal Medicine*, de Lyn Howard, MD.)

Tratamentul enteral se referă la alimentație via intestin, utilizând suplimente orale sau diverse formule via sondă (nazogastrică, nazoduodenală, gastrostomie, jejunostomie sau gastrojejunostomie combinată). Tratamentul parenteral se referă la introducerea de diverse soluții de nutrimente în fluxul sangvin via un cateter central inserat periferic (PICC), cateter externalizat inserat central, cateter tunelizat inserat central sau subcutanat. Când este posibil, nutriția enterală este ruta preferată deoarece susține funcțiile digestivă, de absorbție și imunologică a tractului GI, și micșorează riscul de dezechilibru lichidian și electrolitic. Nutriția parenterală este recomandată frecvent în pancreatita gravă, enterocolita necrozantă, ileus prelungit și obstrucție intestinală distală.

## ■ NUTRIȚIA ENTERALĂ

Componentele formulei enterale standard sunt:

- Densitate calorică: 1 kcal/mL.
- Proteine: aproximativ 14% calorii; cazeină, soia, lactalbumină.
- Grăsimi: aproximativ 30% calorii; porumb, soia, ulei de sofrănel.
- Carbohidrați: aproximativ 60% calorii; amidon de porumb hidrolizat, maltodextrină, sucroză.
- Aportul zilnic recomandat de vitamine și minerale în  $\geq 1\,500$  kcal/zi.
- Osmolalitate: aproximativ 300.

Cu toate acestea, poate fi necesară modificarea formulei enterale pe baza indicațiilor clinice variate și/sau a bolilor asociate. După ridicarea capului patului și confirmarea plasării corecte a sondei, se inițiază infuzia gastrică continuă, utilizând o concentrație de 50% cu o viteză de 25-50 mL/oră. Se poate ajunge la concentrație complet, dacă este tolerat, pentru a ajunge la ținta energetică. Riscurile majore ale hrănirii enterale sunt: aspirația, diareea, dezechilibre electrolitice, rezistența la warfarină, sinuzita și esofagita.

## ■ NUTRIȚIA PARENTERALĂ

Componentele nutriției parenterale includ: fluide adecvate (30 mL/kgcorp/24 de ore pentru adulți, plus orice pierdere anormală); energie obținută din glucoză, aminoacizi și soluții de lipide; nutrimente esențiale pentru pacienții în stare critică, de exemplu, glutamine, nucleotide și produși ai metabolismului metioninei; și electroliți, vitamine și minerale. Riscurile terapiei parenterale sunt: complicații mecanice în urma inserției cateterului, septicemia de cateter, supraîncărcare lichidiană, hiperglicemie, hipofosfatemie, hipokaliemie, dezechilibru acido-bazic și electrolytic, colstază, boli osoase metabolice și deficiențe de micronutrimente.

Următorii parametri trebuie monitorizați la toți pacienții care primesc nutriție suplimentară, fie enterală, fie parenterală.

- Echilibrul lichidian (greutate, aport versus eliminare).
- Glucoză, electroliți, uree sangvină (zilnic până la stabilizarea pacientului, apoi de două ori pe săptămână).
- Creatinină serică, albumină, fosfor, calciu, magneziu, Hb/Ht, hemoleucogramă (zilnic până la stabilizarea pacientului, apoi de două ori pe săptămână).
- INR (zilnic până la stabilizarea pacientului, apoi de două ori pe săptămână).
- Testarea micronutrimențelor dacă este necesar.

## ■ DEFICIENȚA DE MICRONUTRIMENTE SPECIFICE

Tratamentul adecvat pentru deficiența de micronutrimente este listat în Tabelul 8-1.





**TABELUL 8-1** TRATAMENTUL DEFICIENȚELOR FRECVENTE DE VITAMINE ȘI MINERALE

Nutrient	Tratament
Vitamina A <sup>a, b, c</sup>	60 mg p.o., se repetă în zilele 1 și 14 dacă există leziuni oculare 30 mg pentru sugari cu vârsta 6-11 luni 15 mg p.o. x o lună în caz de malabsorbție
Vitamina C	200 mg p.o. zilnic
Vitamina D <sup>a, d</sup>	Se încurajează expunerea la soare dacă este posibil 50 000 de unități p.o., săptămânal, 4-8 săptămâni, apoi 400-800 de unități p.o., zilnic În malabsorbția cronică, pot fi necesare doze substanțial mai mari
Vitamina E <sup>a</sup>	800-1 200 mg p.o., zilnic
Vitamina K <sup>a</sup>	10 mg i.v. x 1 1-2 mg p.o., zilnic sau 1-2 mg i.v. săptămânal în malabsorbția cronică
Tiamina <sup>b</sup>	100 mg i.v., zilnic x 7 zile, apoi 10 mg p.o., zilnic
Niacină	100-200 mg x 3/zi, 5 zile
Piridoxină	50 mg p.o., zilnic, 100-200 mg p.o., zilnic dacă deficiența este legată de medicamente
Zinc <sup>b, c</sup>	60 mg p.o. x 2/zi

<sup>a</sup> Asociată cu malabsorbția de grăsimi.

<sup>b</sup> Asociată cu alcoolismul cronic; întotdeauna se administrează tiamină înainte de carbohidrați la alcoolici pentru a evita precipitarea unei deficiențe acute de tiamină.

<sup>c</sup> Asociată cu malnutriția protein-calorică.

<sup>d</sup> Tratamentul trebuie monitorizat prin măsurarea nivelului calciului seric.

Pentru mai multe informații, vezi Russell R. M. și Suter P. M.: Vitamin and Trace Mineral Deficiency and Excess, cap. 74, p. 594; și Bistrian B. R. și Driscoll D. F.: Enteral and Parenteral Nutrition Therapy, cap. 76, p. 612, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 9

### Transfuziile și terapia prin fereză

#### TRANSFUZIILE

##### ■ TRANSFUZIA DE SÂNGE INTEGRAL

Indicat când pierderea acută de sânge este suficient de mare pentru a produce hipovolemie, sângele integral îmbunătățește atât capacitatea de transport a oxigenului, cât și creșterea volumică. În hemoragia acută, hematocritul nu reflectă foarte exact gradul pierderii de sânge timp de 48 de ore, până când se produce înlocuirea de fluid.

## ■ TRANSFUZIA DE ERITROCITE

Este indicată în anemia simptomatică neresponsivă la tratamentul specific sau care necesită corecție rapidă. Transfuzia de masă eritrocitară este indicată pentru pacienții simptomatici cu boală cardiovasculară sau pulmonară, când Hb este cuprinsă între 70 și 90 g/L (7-9 g/dL). De obicei, transfuzia este necesară când Hb este < 70 g/L (7g/dL). O unitate de masă eritrocitară crește nivelul Hb cu 10 g/L (1 g/dL). În cazul unei hemoragii acute, masă eritrocitară, plasmă proaspătă congelată (FFP – fresh-frozen plasma) și trombocite într-un raport aproximativ de 3:1:10 unități reprezintă un tratament adecvat de înlocuire a sângelui integral. Îndepărtarea leucocitelor reduce riscul de alloimunizare și de transmitere a citomegalovirusului. Spălarea plasmei donatorului scade riscul de reacții alergice. Iradierea previne boala greșă-contra-gazdă la primitorii imunocompromiși prin omorârea limfocitelor alloreactive ale donatorului. Se evită donatorii înrudiți.

### Alte indicații

(1) *Terapia prin hipertransfuzie* pentru a bloca producția de celule defecte (de exemplu, talasemia, siclemia); (2) *exsangvinotransfuzia* (boala hemolitică a nou-născutului, criza siclemică); (3) *primitorii unui transplant* (scăderea rejecției în cazul transplantului de rinichi provenit de la un cadavru).

### Complicații (vezi Tabelul 9-1)

(1) *Reacție transfuzională* – imediată sau întârziată, apare în 1-4 dintre transfuzii; în special pacienții cu deficiență de IgA au un risc crescut pentru reacția severă; (2) *infecții* - bacteriene (rare); hepatita C într-un caz la 1 800 000 de transfuzii, transmiterea HIV, într-un caz la 2 300 000 de transfuzii; (3) *supraîncărcare circulatorie*; (4) *supraîncărcare cu fier* – fiecare unitate conține 200-250 mg de fier; hemocromatoza poate apărea după 100 U de eritrocite (mai puține la copii), în absența unei hemoragii; se recomandă terapia de chelare a fierului cu deferoxamină; (5) *boala greșă-contra-gazdă*; (6) *alloimunizarea*.

## ■ TRANSFUZIA AUTOLOGĂ

Se utilizează sângele depozitat al pacientului pentru a evita pericolele sângelui de la un donator; de asemenea, se folosește în cazul pacienților cu anticorpi antieritrocitari numeroși. Viteza transfuziei autologe poate fi accelerată utilizând eritropoietină (50-150 U/kgcorp, s.c., de trei ori pe săptămână), în cazul în care depozitele de fier sunt normale.

## ■ TRANSFUZIA SUBSTITUTIVĂ DE ERITROCITE

Scopul principal al transfuziei substitutive de eritrocite este de a îndepărta celulele siclemice și de a le înlocui cu eritrocite normale pentru a întrerupe ciclul vicios al siclezării, staza, vasoocluzia și hypoxia care determină criza siclemică. Ținta uzuală este 70% hemoglobină A.

## ■ TRANSFUZIA DE TROMBOCITE

Transfuziile profilactice sunt rezervate de obicei în cazurile cu număr de trombocite < 10 000/ $\mu$ L (< 20 000/ $\mu$ L în leucemia acută). O unitate crește numărul trombocitelor cu aproximativ 10 000/ $\mu$ L dacă nu sunt prezenți anticorpi anti-trombocitari ca rezultat al unei transfuzii anterioare. Eficacitatea se evaluează prin numărul de trombocite la o oră și la 24 de ore postransfuzie. Pot fi necesare trombocite de la un singur donator HLA-marcate la pacienții cu autoanticorpi antitrombocitari.



TABELUL 9-1 RISCUL DE COMPLICAȚII AL TRANSFUZIILOR

	Frecvență, episoade: unitate
<b>Reacții</b>	
Febrilă (FNHTR)	1-4:100
Alergică	1-4:100
Hemolitică întârziată	1:1 000
TRALI	1:5 000
Hemolitică acută	1:12 000
Hemolitică fatală	1:100 000
Anafilactică	1:150 000
<b>Infecții<sup>a</sup></b>	
Hepatita B	1:220 000
Hepatita C	1:1 800 000
HIV-1, HIV-2	1:2 300 000
HTLV-1, HTLV-2	1:2 993 000
Malarie	1:4 000 000
<b>Alte complicații</b>	
Allosensibilizarea eritrocitelor	1:100
Allosensibilizare HLA	1:10
Boala grefă-contra-gazdă	Rare

<sup>a</sup> Agenții infecțioși rareori asociați cu transfuziile, teoretic posibil asociați sau cu risc necunoscut includ: virusul West Nile, virusul hepatitei A, parvovirusul B-19, *Babesia microti* (babesioza), *Borellia burgdorferi* (boala Lyme), *Anaplasma phagocitophilum* (ehrlichioza granulocitară umană), *Trepanosoma cruzi* (boala Chagas), *Treponema pallidum* și herpes virusul uman tip 8.

**Abrevieri:** FNHTR, reacție transfuzională nonhemolitică febrilă; HTLV, virusul limfotropic uman T; TRALI, leziune pulmonară acută legată de transfuzii.

## ■ TRANSFUZIA DE COMPONENTE PLASMATICE

Plasma proaspătă congelată (FFP) este o sursă de factori de coagulare, fibrinogen, antitrombină, proteină C și proteină S. Este utilizată pentru corectarea deficienței de factori de coagulare, reversarea rapidă a efectelor warfarinei și tratarea purperei trombotice trombocitopenice (PTT). Crioprecipitatul este o sursă de fibrinogen, factor VIII și factor von Willebrand; se poate folosi când factorul VIII recombinant sau concentratele de factor VIII nu sunt disponibile.

## HEMAFEREZA TERAPEUTICĂ

Hemafereza reprezintă îndepărtarea constituenților celulari sau plasmatici din sânge; procedura specifică se referă la fracțiunea de sânge îndepărtată.

## ■ LEUCOFEREZA

Leucofereza reprezintă îndepărtarea leucocitelor și este folosită cel mai frecvent în leucemia acută, în special leucemia mieloidă acută (LMA) complicată cu creșterea marcată ( $> 100\,000/\mu\text{L}$ ) a numărului blastilor periferici, pentru scăderea riscului de leucostază (fenomene vasoocluzive mediate de blasti care determină infarctizare sau hemoragie la nivelul sistemului nervos central sau al plămânilor). Leucofereza înlocuiește aspirația de măduvă hematogenă pentru a obține celule stem hematopoietice. După tratamentul cu un agent chimioterapeutic sau cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage, celulele stem hematopoietice sunt mobilizate din măduva hematogenă în sângele periferic; aceste celule sunt îndepărtate și apoi utilizate pentru reconstituirea hematopoietică după terapia mieloablative cu doze mari. A treia utilizare a leucoferezei este de a recolta limfocite pentru a le utiliza ca imunoterapie adoptivă.

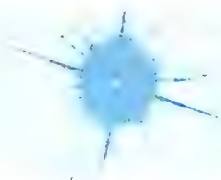
## ■ TROMBOCITOFEREZA

Trombocitofereza este utilizată la pacienții cu trombocitoză asociată cu afecțiuni mieloproliferative cu sângerare și/sau complicații trombotice. Inițial sunt utilizate alte tratamente. Trombocitofereza crește, de asemenea, producția de trombocite pentru donatorii de sânge.

## ■ PLASMAFEREZA

### Indicații

(1) *Stări de hiperviscositate* – de exemplu, macroglobulinemia Waldenström; (2) *PTT*; (3) *afecțiuni cu complexe imune și autoanticorpi* – de exemplu, sindromul Goodpasture, glomerulonefrita rapid progresivă, miastenia gravis; posibile: sindromul Guillain Barré, lupusul eritematos diseminat, purpura trombocitopenică idiopatică; (4) *boala aglutinării la rece, crioglobulinemia*. În transfuzia substitutivă de plasmă, sunt îndepărtate proteinele anormale, administrându-se plasmă normală sau componente plasmatice; este utilizată în PTT pentru a elimina anticorpii anti-ADAMTS13 și pentru a se obține un nivel normal al ADAMTS13.

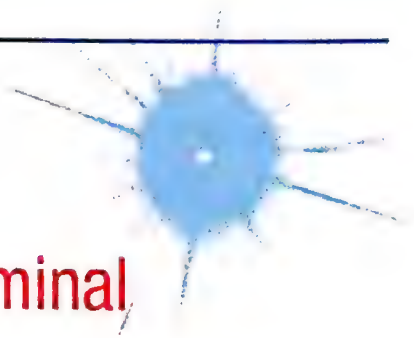


Pentru mai multe informații, vezi Dzieczkowski J. S., Anderson K. C.: *Transfusion Biology and Therap*, cap. 113, p. 951, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 10

### Îngrijirea paliativă și a pacientului în stadiu terminal

În anul 2008 s-au înregistrat în SUA 2 473 000 de decese; ratele de mortalitate sunt în scădere. Bolile cardiace și cancerul sunt cele două cauze principale de deces și împreună sunt responsabile pentru mai mult de jumătate dintre decese. Aproximativ 70% dintre decese se produc la pacienți care au o afecțiune cunoscută că va duce la moartea acestora; din acest motiv, planificarea pentru îngrijirea terminală este relevantă și importantă. Un procent tot mai mare de decese apar în zile pentru bătrâni sau la domiciliu și nu în spitale.





Îngrijirea optimă depinde de o evaluare cuprinzătoare a nevoilor pacientului în toate cele patru domenii afectate de boală: fizic, psihologic, social și spiritual. Sunt disponibile multe unelte de evaluare pentru a facilita acest proces.

Comunicarea eficientă și evaluarea continuă a țelurilor de management sunt componentele-cheie atunci când vine vorba de îngrijirea pacientului în stadiu terminal. Medicii trebuie să fie clari în ceea ce privește finalul bolii(lor) și să ofere un orar anticipat cu scopuri și repere. Atunci când scopurile îngrijirii au trecut de la vindecare la paliativitate, tranziția trebuie clar explicată și justificată. În stabilirea scorurilor sunt implicați șapte pași:

1. Asigurați-vă că informațiile medicale sunt pe cât de complete posibil și înțelese de către cei implicați.
2. Explorați scopurile pacientului, asigurându-vă că acestea sunt realizabile.
3. Explicați opțiunile disponibile.
4. Arătați empatie astfel încât pacientul și familia să se adapteze schimbării așteptărilor.
5. Stabiliți un plan cu țeluri realiste.
6. Urmați acest plan.
7. Revedeți și revizuiți acest plan în mod periodic pe măsură ce situația pacientului se modifică.

### ■ DIRECTIVE ÎN AVANS

Aproximativ 70% dintre pacienți nu au abilitatea de a lua decizii în ultimele zile de viață. Directivele în avans definesc din timp nivelul de intervenție pe care pacientul este dispus să îl accepte. Se pot folosi două tipuri de documente legale: directiva avansată, în care sunt trecute instrucțiuni specifice de la pacient despre ce își dorește acesta, și delegarea pentru drept de decizie, prin care este numită o persoană care să aibă autoritatea de a lua decizii în ceea ce privește sănătatea unui pacient. În SUA, formularele sunt disponibile în mod gratuit din partea National Hospice and Palliative Care Organization ([www.nhpco.org](http://www.nhpco.org)). Medicii ar trebui la rândul lor să completeze aceste formulare pentru ei înșiși.

### ■ SIMPTOMELE FIZICE ȘI MANAGEMENTUL LOR

Cele mai frecvente simptome fizice și psihologice întâlnite la pacienții în stadiu terminal sunt prezentate în **Tabelul 10-1**. Studiile realizate pe pacienți care sufereau de un stadiu avansat de cancer au arătat că pacienții prezintă, în medie, 11,5 simptome.

#### Durerea

Durerea este înregistrată la 36-90% dintre pacienții aflați în stadiu terminal. Diferitele tipuri de durere și cum trebuie să fie abordate acestea sunt discutate în **Cap. 6**.

#### Constipația

Constipația este înregistrată la până la 87% dintre pacienții în stadiu terminal. Medicamentele care contribuie în general la instalarea constipației includ opioidele folosite pentru tratarea durerii și a dispneei, și antidepresivele triciclice cu efectele lor anticolinergice. Inactivitatea, dieta deficitară și hipercalcemia pot contribui, de asemenea, la apariția constipației. În unele cazuri, obstrucția tractului intestinal poate avea și ea un rol în această problemă.

**Intervenții** Îmbunătățirea activității fizice (dacă este posibil), hidratarea adecvată; efectele opioidelor pot fi antagonizate prin folosirea inhibitorului receptorului  $\mu$ -opioid metilnaltrexon (8-12 mg s.c., zilnic); trebuie excluse obstrucțiile corectabile chirurgicale; se administrează emoliente și laxative (**Tabelul 10-2**).

**TABELUL 10-1** SIMPTOME FIZICE ȘI PSIHICE FRECVENTE PREZENTE LA PACIENȚII ÎN STADIU TERMINAL

Simptome fizice	Simptome psihice
Durere	Anxietate
Oboseală și slăbiciune	Depresie
Dispnee	Lipsă de speranță
Insomnie	Sentimentul de „viață fără sens”
Gură uscată	Iritabilitate
Anorexie	Tulburări de concentrare
Greață și vărsături	Stare de confuzie
Constipație	Delir
Tuse	Absența libidoului
Edeme la nivelul brațelor și al picioarelor	
Prurit	
Diaree	
Disfagie	
Amețeli	
Incontinență urinară și de fecale	
Parestezii la nivelul mâinilor și al picioarelor	

### Greața

Până la 70% dintre pacienții care suferă de cancer în stadiu avansat prezintă greață. Greața s-ar putea să fie rezultatul uremiei, al insuficienței hepatice, al hipercalcemiei, al obstrucțiilor intestinale, al constipației severe, al infecțiilor, al bolii de reflux gastroesofagian, al bolii vestibulare, al metastazelor cerebrale, al medicației (chimioterapia pentru cancer, antibiotice, medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene, opioide, inhibitori ai pompei de protoni) și al terapiei cu radiații.

**Intervenții** Tratamentul ar trebui să fie adaptat cauzei. Medicamentele care creează probleme ar trebui oprite. Afecțiunile subiacente trebuie tratate, dacă este posibil. Dacă se suspectează reducerea motilității intestinale, folosirea metoclopramidului poate fi de ajutor. Greața cauzată de agenții folosiți în chimioterapia cancerului poate fi prevenită prin folosirea glucocorticoizilor și a inhibitorilor de receptor pentru serotonină cum sunt ondansetron sau dolasetron. Aprepitantul este folosit în controlarea episoadelor de greață cauzate de agenți puternic emetogenici cum este cisplatina. Greața vestibulară ar putea răspunde la antihistaminice (meclizine) sau anticolinergice (scopolamină). Greața anticipatorie ar putea fi prevenită cu o benzodiazepină cum este lorazepamul. Atunci când greața nu are o singură cauză aparentă, câteodată este de folos administrarea de haloperidol.

### Dispneea

Până la 75% dintre pacienți au suferit de dispnee. Dispneea exercită cel mai pronunțat efect advers asupra pacienților, câteodată chiar mai problematic decât



**TABELUL 10-2** MEDICAMENTE PENTRU TRATAREA CONSTIPAȚIEI

Intervenție	Doză	Observații
<b>Laxative stimulente</b>		
Suc de prune	120-240 mL/zi	Acești agenți stimulează direct peristaltismul și pot reduce absorbția colonică de apă. Acționează în 6-12 ore.
Senna (Senokot)	2-8 tablete p.o. x 2/zi	
Bisacodyl	5-15 mg/zi p.o., p.r.	
<b>Laxative osmotice</b>		
Lactuloză	15-30 mL p.o. la 4-8 ore	Acești agenți nu sunt absorbiți; ei atrag și rețin apa în tractul gastrointestinal. Lactuloza poate cauza flatulență și meteorism.
Hidroxid de magneziu (lapte de magneziu)	15-30 mL/zi p.o.	Lactuloza acționează în 24 de ore, produșii de magneziu în 6 ore.
Citrat de magneziu	125-250 mL/zi p.o.	
<b>Emoliente</b>		
Docusat de sodiu (Colace)	300-600 mg/zi p.o.	Acești agenți acționează prin creșterea secreției de apă și ca detergenți, sporind penetrarea apei în scaun. Acționează în 1-3 zile.
Docusat de calciu	300-600 mg/zi p.o.	
<b>Supozitoare și clisme</b>		
Bisacodyl	10-15 p.r. zilnic	
Clismă cu fosfat de sodiu	p.r. zilnic	Doză fixă, 133 mL, Fleet.

durerea. Aceasta s-ar putea să fie provocată de o boală pulmonară parenchimatosa, infecții, efuziuni, embolie pulmonară, edem pulmonar, astm bronșic sau căi respiratorii comprimate. Cu toate că multe dintre cauze pot fi tratate, de obicei, cauza subiacentă este ireversibilă.

**Intervenții** Cauzele subiacente ar trebui inversate, unde este posibil, atâta timp cât o intervenție nu este cumva mai neplăcută (de exemplu, toracocenteză repetată) decât dispneea în sine. De cele mai multe ori, tratamentul este simptomatic (Tabelul 10-3).

### Oboseala

Oboseala este un simptom aproape universal la pacienții în stadiu terminal. Este deseori o consecință directă a procesului bolii (și a citokinelor produse ca răspuns la acest proces) și ar putea fi complicată de inanție, deshidratare, anemie, infecții, hipotiroidism și efectele medicamentelor. Depresia poate contribui, de asemenea, la oboseală. Evaluarea funcțională include scorul Karnofsky (statusul performanței) sau Sistemul Grupului Oncologic Estic Cooperativ bazat pe timpul petrecut zilnic în pat de pacient: 0, activitate normală; 1, simptomatic

TABELUL 10-3 MEDICAMENTE ADMINISTRATE ÎN DISPNEE

Intervenție	Doză	Observații
Opioide slabe		Pentru pacienții cu dispnee ușoară
Codeină (sau codeină cu 325 mg de acetaminofen)	30 mg p.o. la 4 ore	Pentru pacienții care nu au luat anterior opioide
Hidrocodonă	5 mg p.o. la 4 ore	
Opioide puternice		Pentru pacienții care nu au luat anterior opioide cu dispnee moderată până la severă
Morfină	5-10 mg p.o. la 4 ore 30-50% din doza de opioid de bază la 4 ore	Pentru pacienții care iau deja opioide pentru durere sau alte simptome
Oxicodonă	5-10 mg p.o. la 4 ore	
Hidromorfon	1-2 mg p.o. la 4 ore	
Anxiolitice		Se administrează o doză la fiecare oră până când pacientul se relaxează, apoi se administrează o doză pentru menținere
Lorazepam	0,5-2 mg p.o./s.l./i.v. zilnic, apoi la 4-6 ore	
Clonazepam	0,25-2 mg p.o. la 12 ore	
Midazolam	0,5 mg i.v. la 15 minute	

fără a fi imobilizat la pat; 2, în pat pentru mai puțin de 50% din zi; 3, în pat pentru mai mult de 50% din zi; 4, imobilizat la pat.

**Intervenții** Exercițiile ușoare și fizioterapia ar putea să reducă atrofia musculară, depresia și să îmbunătățească starea de spirit; se oprește administrarea de medicamente care să agraveze oboseala, dacă este posibil; glucocorticoizii s-ar putea să sporească energia și să îmbunătățească starea de spirit; dextroamfetamina (5-10 mg/zi) sau metilfenidatul (2,5-5 mg/zi) administrate dimineața sporesc energia, dar trebuie să fie evitate noaptea pentru că pot provoca insomnii; modafinilul și L-carnitina au arătat semne promițătoare.

### Depresia

Până la 75% dintre pacienții în stadiu terminal prezintă depresie. Medicul neexperimentat s-ar putea să simtă că depresia este un răspuns potrivit pentru boala terminală; cu toate acestea, la o parte substanțială dintre pacienți, depresia este mai intensă și mai dizabilitantă. Pacienții cu episoade anterioare de depresie se află sub un risc mai ridicat. Mai multe afecțiuni tratabile pot provoca simptome asemănătoare cu cele ale depresiei printre care hipotiroidismul, sindromul Cushing, tulburările electrolitice (de exemplu, hipercalcemie); la fel unele medicamente cum ar fi inhibitorii de dopamină, interferonul, tamoxifenul, interleuchina 2, vincristina și glucocorticoizii.



**Intervenții** Dextroamfetamina sau metilfenidatul (vezi mai sus); inhibitori de recaptare a serotoninei cum sunt fluoxetin, paroxetin și citalopram; moda-finil 100mg/zi; pemolin 18,75 mg dimineața și la prânz.

### Delirul

Delirul este o afecțiune cerebrală globală asociată cu alterarea percepției și a stării de conștiință; este precedată frecvent de anxietate. Spre deosebire de demență, delirul are un debut acut, este caracterizat prin fluctuații ale stării de conștiință și lipsă de atenție, și poate fi reversibil. În general, se manifestă în orele de dinainte de moarte. Poate fi cauzat de encefalopatia metabolică în insuficiența renală sau hepatică, hipoxemie, infecții, hipercalcemie, sindrom paraneoplazic, deshidratare, constipație, retenție urinară și metastazarea cerebrală a cancerului. Este, de asemenea, frecvent întâlnit ca efect secundar al medicamentelor; agenții cauzatori includ acele medicamente folosite la pacienții aflați în stadiu terminal cum ar fi opioide, glucocorticoizi, anticolinergice, antihistaminice, antiemetice și benzodiazepine. Recunoașterea timpurie este cheia pentru că pacientul ar trebui să fie încurajat să folosească perioadele de luciditate pentru comunicarea finală cu cei dragi. Un semn timpuriu ar putea fi episoadele de inversare a stării mintale între zi și noapte, cu modificări ale acestora.

**Intervenții** Se oprește administrarea tuturor medicamentelor care nu sunt absolut necesare și care ar putea avea acest efect; oferiți un calendar, un ceas, un ziar sau alte lucruri care să ajute orientarea pacientului; corecți cu blândețe orice greșeli apărute ca urmare a halucinațiilor sau alterării stării mintale; intervențiile farmacologice sunt prezentate în **tabelul 10-4**.

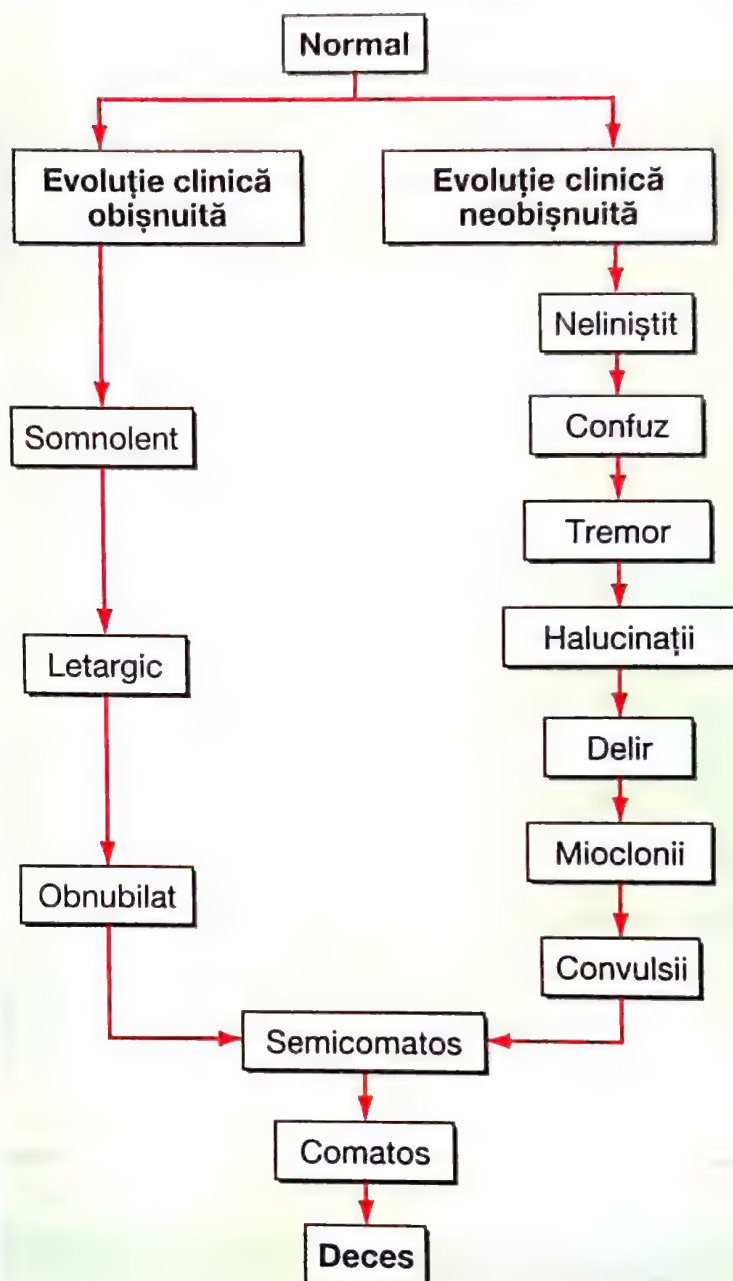
### ■ ÎNGRIJIREA ÎN ULTIMELE ORE

Cursul clinic al unui pacient aflat pe moarte poate fi prevăzut în mare parte. **Figura 10-1** prezintă schimbările frecvente sau mai puțin frecvente din ultimele

**TABELUL 10-4** MEDICAMENTE PENTRU TRATAMENTUL DELIRULUI

Intervenții	Doze
<b>Neuroleptice</b>	
Haloperidol	0,5-5 mg la 2-12 ore, p.o./i.v./s.c./i.m.
Tioridazină	10-75 mg la 4-8 ore, p.o.
Clorpromazină	12,5-50 mg la 4-12 ore, p.o./i.v./ i.m.
<b>Neuroleptice atipice</b>	
Olanzapină	2,5-5 mg zilnic sau la 12 ore, p.o.
Risperidonă	1,3 mg la 12 ore, p.o.
<b>Anxiolitice</b>	
Lorazepam	0,5-2 mg la 1-4 ore, p.o./i.v./ i.m.
Midazolam	1,5 mg/oră în perfuzie continuă, i.v./s.c.
<b>Anestezice</b>	
Propofol	0,3-2 mg/oră în perfuzie continuă, i.v.

## EVOLUȚIA CLINICĂ A PACIENTULUI ÎN STADIU TERMINAL



**FIGURA 10-1** Evoluție clinică obișnuită și neobișnuită în ultimele zile de viață ale pacientului în stadiu terminal. (Adaptat după F. D. Ferris și colab.: *Module 4: Palliative care, in Comprehensive Guide for the Care of Persons with HIV Disease*. Toronto: Mt. Sinai Hospital and Casey Hospice, 1995, [www.cpsonline.info/content/resources/hivmodule/module4complete.pdf](http://www.cpsonline.info/content/resources/hivmodule/module4complete.pdf).)

zile de viață. Informarea familiei că pot apărea aceste schimbări este utilă pentru minimizarea stresului pe care acestea le provoacă. Medicul trebuie să fie în special sensibil la sentimentele de vinovăție și lipsă de putere pe care le resimt membrii familiei. Ei ar trebui reasigurați că boala își urmează cursul și că îngrijirea pacientului și starea acestuia nu este vina lor în niciun fel. Pacientul încetează să mănânce pentru că este pe moarte; el nu moare pentru că încetează să mănânce. Familiile și cei care au grijă de pacienți trebuie să fie încurajați să comunice direct cu aceștia, indiferent dacă pacientul este conștient sau nu. Ținerea pacientului de mână poate fi o sursă de confort atât pentru acesta, cât și



**TABELUL 10-5** MANAGEMENTUL MODIFICĂRIILOR APĂRUTE ÎN STAREA PACIENTULUI ÎN ULTIMELE SALE ZILE ȘI ORE DE VIAȚĂ

Modificări ale stării pacientului	Complicații potențiale	Reacții posibile și îngrijorări ale familiei	Sfaturi și intervenții
Oboseală profundă	Imobilizare la pat cu dezvoltarea ulcerelor de presiune, care sunt predispuse la infecție, miros neplăcut și durere, și a artralgiilor	Pacientul este inert și renunță la lupta cu viața.	Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că această stare de oboseală terminală nu va răspunde la intervenții și că nu ar trebui să se opună. Folosiți o saltea gonflabilă dacă e necesar.
Anorexie	Niciuna	Pacientul renunță la lupta cu viața; va suferi de foame și va muri de foame.	Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că acesta nu mănâncă deoarece este pe moarte; nealimentarea la sfârșitul vieții nu determină suferință sau deces. A-l forța să mănânce (pe orice cale: orală, parenterală sau enterală) nu ameliorează simptomele și nu prelungește viața.
Deshidratare	Uscarea mucoaselor (vezi mai jos)	Pacientul suferă de sete și moare prin deshidratare.	Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că deshidratarea la sfârșitul vieții nu cauzează suferință deoarece pacientul devine inconștient înainte ca orice simptom să-l afecteze. Hidratarea pe cale i.v. poate agrava dispneea prin edem pulmonar și edem periferic, și prelungește procesul de agonie.
Disfagie	Incapacitatea de a înghiți medicamentele necesare pentru îngrijirea paliativă		Nu-l forțați să înghită. Opriti orice medicație nefolositoare, inclusiv antibioticele, diureticele, antidepresivele și laxativele. Dacă nu poate înghiți pastilele, administrați medicamentele esențiale (analgezice, antiemetice, anxiolitice și psihotrope) sub formă de soluții pe cale orală, sublinguală sau rectală.

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 10-5** MANAGEMENTUL MODIFICĂRIILOR APĂRUTE ÎN STAREA PACIENTULUI ÎN ULTIMELE SALE ZILE ȘI ORE DE VIAȚĂ (CONTINUARE)

Modificări ale stării pacientului	Complicații potențiale	Reacții posibile și îngrijorări ale familiei	Sfaturi și intervenții
„Strigăt de moarte” – respirație zgomotoasă		Pacientul se sufocă.	<p>Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că acest simptom este cauzat de secrețiile din orofaringe și că pacientul nu se va sufoca.</p> <p>Reduceți secrețiile cu scopolamină (0,2-0,4 mg s.c. sau 1-3 plasturi x 3/zi)</p> <p>Schimbați poziția pacientului pentru a favoriza drenajul secrețiilor.</p> <p>Nu aspirați, deoarece această manevră poate cauza disconfort pacientului și familiei, și, de obicei, nu este eficientă</p>
Apnee, respirații Cheyne-Stokes, dispnee		Pacientul se sufocă.	<p>Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că pacienții inconștienți nu vor suferi sufocare sau sete de aer.</p> <p>Episoadele de apnee sunt frecvente în această fază terminală.</p> <p>Pentru dispnee, se pot administra opioide sau anxiolitice.</p> <p>Oxygenul nu pare să amelioreze dispneea și poate prelungi procesul de agonie.</p>
Incontinență de urină sau materii fecale	<p>Leziuni cutanate deschise înainte de deces</p> <p>Transmitere potențială de agenți infecțioși la îngrijitori</p>	Pacientul este murdar, urât mirositor și respingător fizic.	<p>Reamintiți familiei și îngrijitorilor pacientului să folosească precauțiile universale de igienă.</p> <p>Schimbați frecvent hainele și așternuturile.</p> <p>Folosiți pampers, catetre urinare sau sondă rectală dacă pacientul prezintă diaree sau debit urinar crescut.</p>



**TABELUL 10-5** MANAGEMENTUL MODIFICĂRILOR APĂRUTE ÎN STAREA PACIENTULUI ÎN ULTIMELE SALE ZILE ȘI ORE DE VIAȚĂ (CONTINUARE)

Modificări ale stării pacientului	Complicații potențiale	Reacții posibile și îngrijorări ale familiei	Sfaturi și intervenții
Agitație sau delir	Inversarea ritmului zi-noapte  Autorânire sau rănirea îngrijitorilor	Pacientul are dureri mari și va avea o moarte groaznică.	Reasigurați familia și îngrijitorii pacientului că agitația și delirul nu înseamnă că pacientul are dureri.  În funcție de prognostic și de scopurile tratamentului, luați în considerare evaluarea pentru cauzele delirului și modificarea medicației.  Administrați haloperidol, clorpromazină, diazepam sau midazolam.
Uscarea membranelor	Buzele crăpate, ulcerările orale și candidoza pot cauza dureri.  Miros urât	Pacientul poate mirosi urât și este respingător fizic.	Utilizați apă de gură cu bicarbonat sau preparate de salivă la 15-30 de minute.  Pentru candidoză, folosiți nistatin topic.  Aplicați pe buze și pe mucoasa nazală vaselină la 60-90 de minute.  Folosiți lubrifiante oftalmice la 4 ore sau lacrimi artificiale la 30 de minute.

pentru membrii familiei. **Tabelul 10-5** oferă lista unor modificări în starea pacientului în ultimile ore și sfaturi despre cum să se abordeze aceste schimbări.

Resurse adiționale pentru îngrijirea pacienților aflați în stadiu terminal pot fi găsite pe următoarele site-uri: [www.epec.net](http://www.epec.net), [www.eperc.mcw.edu](http://www.eperc.mcw.edu), [www.capc.org](http://www.capc.org), și [www.nhpco.org](http://www.nhpco.org)

Pentru mai multe informații, vezi Emanuel E. J.: Palliative and End-of-life Care, cap. 9, p. 67, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 11

## Colapsul cardiovascular și moartea subită

Moartea subită și colapsul cardiovascular sunt de cele mai multe ori rezultatul fibrilației ventriculare la pacienții cu boală arterială coronariană aterosclerotică. Alte etiologii frecvente sunt prezentate în **Tabelul 11-1**. Cauzele aritmiei pot fi provocate de tulburări electrolitice (în principal hipokaliemie), hipoxemie, acidoză sau descărcare simpatică masivă, așa cum poate apărea în cazul unei leziuni la nivelul SNC. Instituirea imediată a tehnicilor de resuscitare cardiopulmonară (RCP sau CPR – *cardiopulmonary resuscitation*), urmată de măsuri avansate de susținere a vieții (vezi mai jos) este obligatorie. Fibrilația ventriculară, sau asistola, fără instituirea tehnicilor de resuscitare în 4-6 minute este de obicei fatală.

**TABELUL 11-1 STOPUL CARDIAC ȘI MOARTEA CARDIACĂ SUBITĂ****Asocierile structurale și cauze**

- I. Boală cardiacă coronariană (cronică sau sindroame coronariene acute)
- II. Hipertrofie miocardică (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică)
- III. Cardiomiopatie dilatativă
- IV. Afecțiuni inflamatorii (de exemplu, miocardită) și infiltrative
- V. Boală cardiacă valvulară
- VI. Anomalii electrofiziologice (de exemplu, sindromul Wolff-Parkinson-White)
- VII. Afecțiuni ereditare asociate cu anomalii electrofiziologice (de exemplu, sindrom congenital de QT prelungit, displazie ventriculară dreaptă, sindrom Brugada, tahicardia ventriculară polimorfică catecolaminergică)

**Factori contributivi funcționali**

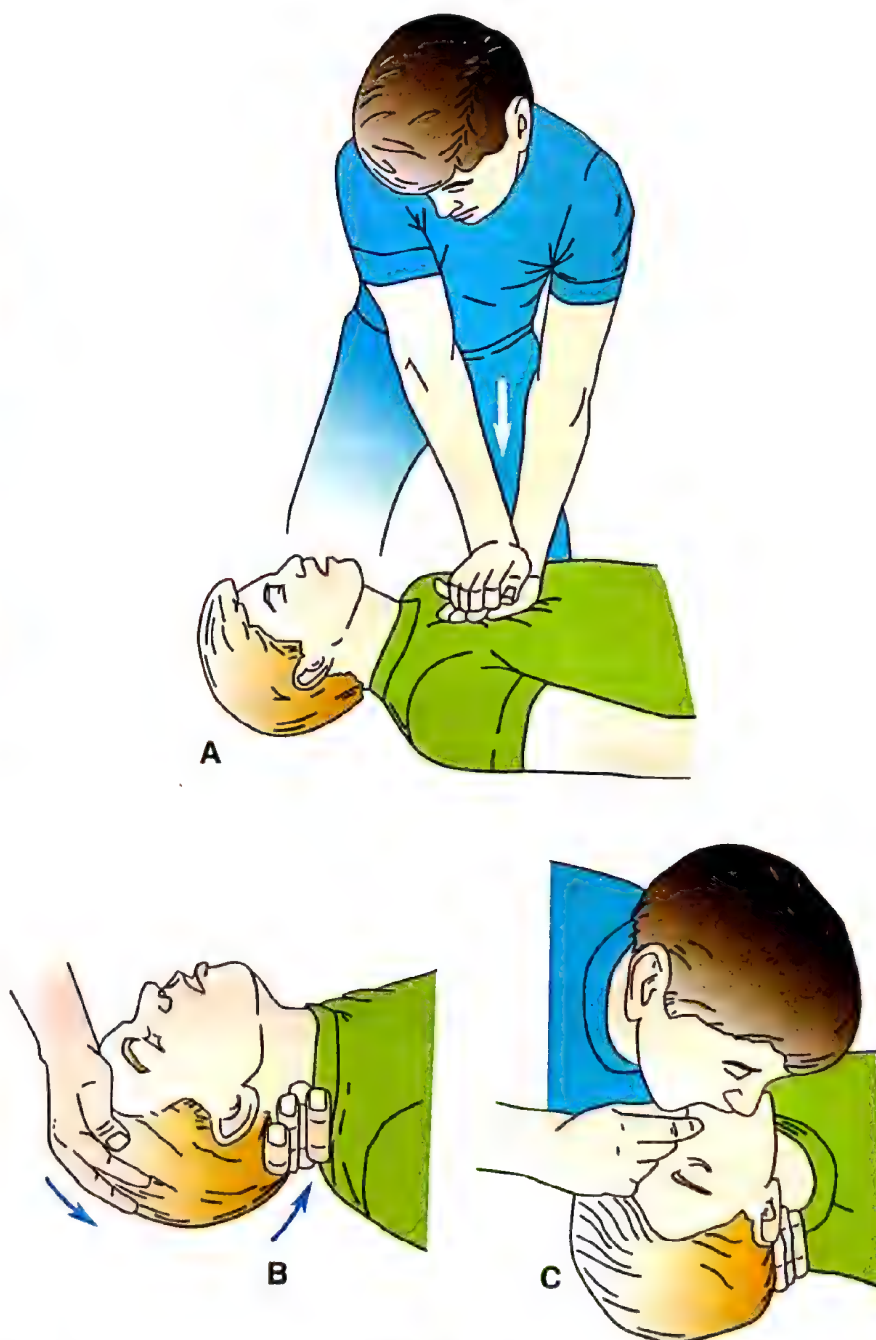
- I. Ischemie tranzitorie
- II. Stări cu debit cardiac redus (insuficiență cardiacă, șoc)
- III. Anomalii metabolice sistemice
  - A. Tulburări electrolitice (de exemplu, hipokaliemie)
  - B. Hipoxemie, acidoză
- IV. Tulburări neurologice (de exemplu, afecțiuni ale SNC)
- V. Răspunsuri toxice
  - A. Efecte proaritmice la medicamente
  - B. Toxine cardiace (de exemplu, cocaină, intoxicație cu digitală)



### ■ MANAGEMENTUL STOPULUI CARDIAC

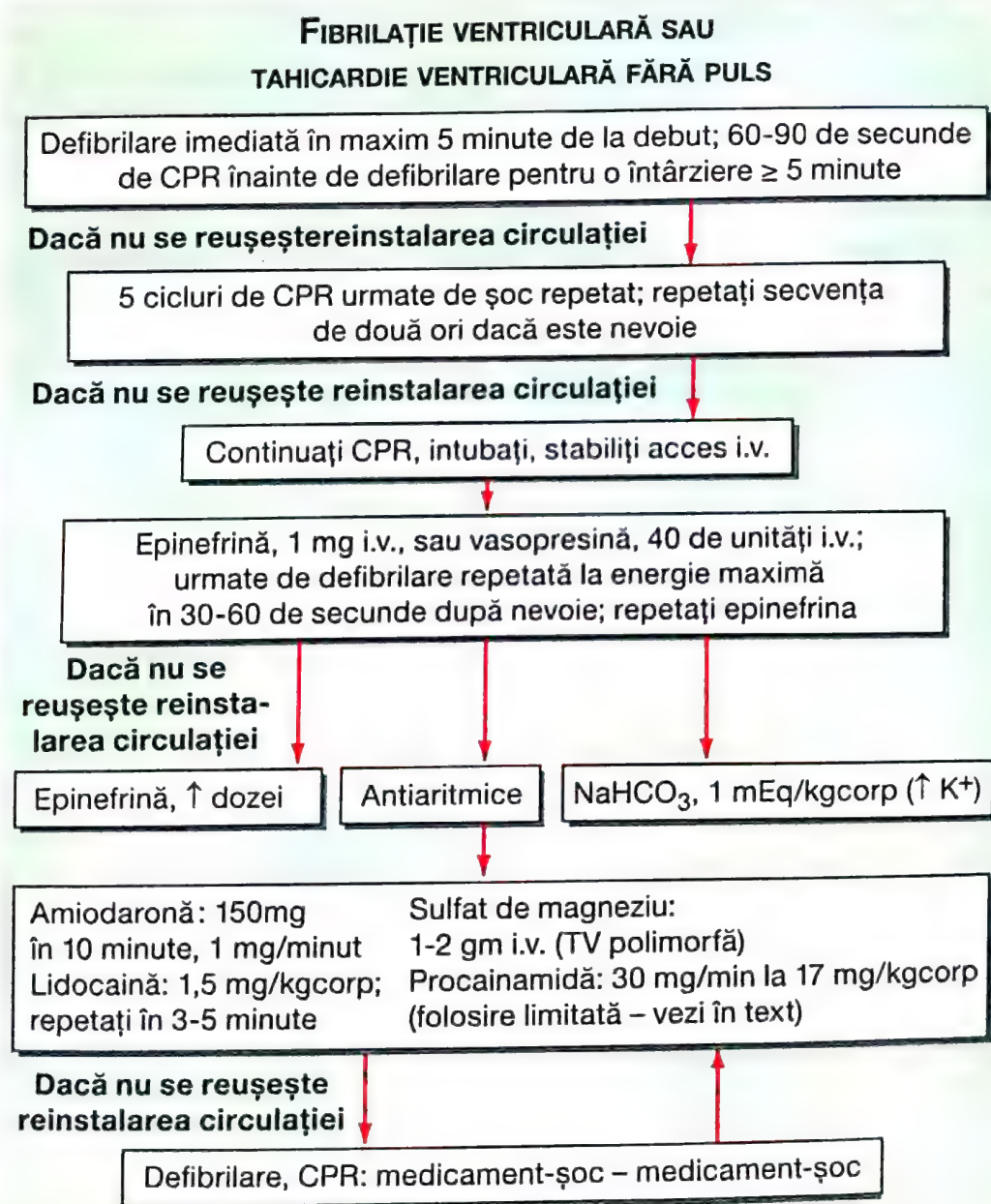
Primul ajutor de bază (basic life support – BLS) trebuie acordat imediat (Fig 11-1).

1. Apelați serviciile de urgență (de exemplu, 112); luați defibrilatorul automat extern (DAE) dacă este ușor disponibil
2. Dacă pacientul prezintă stridor, evaluați căile respiratorii pentru prezența unui corp străin și efectuați manevra Heimlich.
3. Faceți compresii toracice (apăsând pe stern 4-5 cm) într-un ritm de 100 de compresii pe minut fără întrerupere. O a doua persoană ar trebui să atașeze și să utilizeze DAE dacă acesta este disponibil.



**FIGURE 11-1** Pași principali în resuscitarea cardiopulmonară. **A.** Începeți compresiile cardiace cu un ritm de 100 de compresii pe minut. **B.** Verificați ca victima să aibe căile respiratorii libere. **C.** Un salvator instruit începe respirația gură-la-gură dacă echipamentul de resuscitare nu este disponibil. (Modificat după J. Henderson, *Emergency Medical Guide*, 4th ed., New York, McGraw-Hill, 1978.)

4. Dacă este prezent un al doilea salvator, extindeți capul pacientului spre înapoi, ridicați-i bărbia și începeți respirația gură la gură (pentru prevenirea transmiterii de infecții este de preferat să utilizați o mască de buzunar), în vreme ce compresiile toracice continuă. Plămânii ar trebui să fie umflați de două ori pentru fiecare 30 de compresii toracice. Este recomandat ca în cazul în care sunt prezenți doar salvatori neantrenați, să se realizeze doar compresii toracice fără ventilație, până la sosirea ajutorului medical specializat.
5. Imediat ce sunt disponibile echipamente de resuscitare, începeți **manevrele avansate de resuscitare** odată cu continuarea compresiiilor toracice și a ventilației. Deși se realizează cât de simultan posibil, defibrilarea ( $\geq 300$  J monofazic sau 120-150 J bifazic) are prioritate (Fig. 11-2), urmată de plasarea



**FIGURA 11-2** Managementul stopului cardiac. Algoritmul fibrilației ventriculare sau al tahicardiei ventriculare hipotensive începe cu încercările de defibrilare. Dacă acest lucru nu reușește, este urmat de administrarea de epinefrină sau vasopresină și apoi medicamente antiaritmice, CPR, resuscitare cardiopulmonară. (Modificat după Myerburg R. și Castellanos A., cap. 23, HPIM-18.)

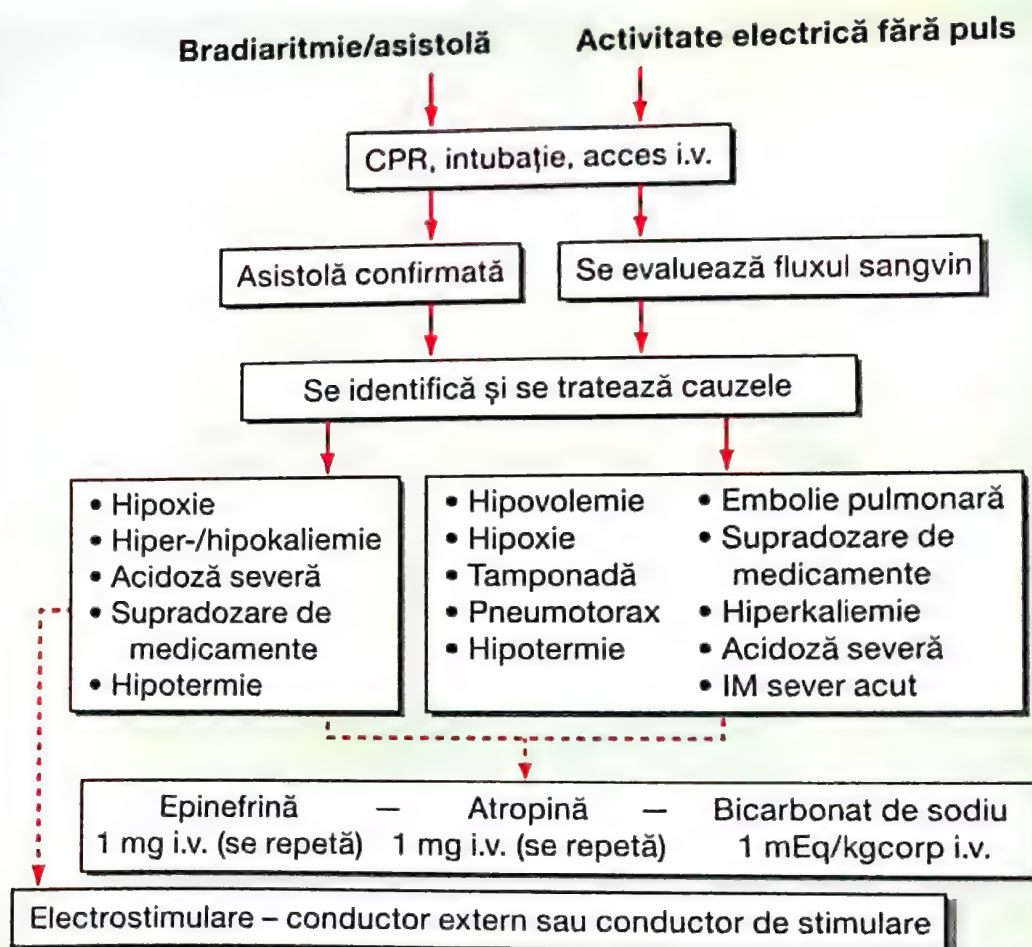


unui acces i.v. și intubare. Ar trebui administrat  $O_2$  100% prin sondă endotraheală sau, dacă nu se poate realiza intubarea rapidă, prin intermediul unui dispozitiv pungă-valvă-mască; respirațiile ar trebui să nu fie întrerupte pentru mai mult de 30 de secunde în încercarea de intubare.

6. Accesul i.v. inițial ar trebui să fie realizat prin vena antecubitală, dar dacă medicamentele administrate sunt inefficiente, ar trebui să fie plasată o linie centrală (vena jugulară internă sau subclaviculară). Se administrează  $NaHCO_3$  i.v. doar dacă se instalează acidoză severă persistentă ( $pH < 7,15$ ) în ciuda ventilării adecvate. Calciul nu se administrează în mod normal, dar ar trebui să fie administrat pacienților cu hipocalcemie cunoscută, celor care au primit doze toxice de blocante ale canalelor de calciu sau dacă se crede că hiperkaliemia este factorul declanșator al fibrilației ventriculare rezistente.
7. Abordarea colapsului cardiovascular provocat de bradiaritmii, asistolă sau activitate electrică fără puls este prezentată în Fig. 11-3.
8. Hipotermia terapeutică (răcirea organismului la  $32^\circ-34^\circ C$  pentru 12-24 de ore) ar trebui să fie luată în considerare pentru supraviețuitorii inconștienți ai stopului cardiac.

### ■ URMĂRIRE

Dacă stopul cardiac este rezultatul fibrilației ventriculare în orele inițiale ale unui episod acut de IM, urmărirea reprezintă îngrijirea standard post-infarct



**FIGURA 11-3** Algoritmul pentru bradiaritmie/asistolă (stânga) sau pentru activitatea electrică fără puls (dreapta) este dominat în primul rând de acordarea primului ajutor și de căutarea cauzelor reversibile. CPR, cardiopulmonară resuscitare; IM – infarct miocardic. [Modificat după Myerburg R. și Castellanos A. Cap. 23, *HPIM-18*.]

(Cap. 128). Pentru alte cazuri de stop ca rezultat al fibrilației ventriculare, se recomandă de obicei o evaluare mai cuprinzătoare, inclusiv evaluarea anatomiei coronariene și a funcției ventriculului stâng. În absența unei cauze tranzitorii sau reversibile, se indică de obicei utilizarea unui defibrilator cardioverter implantabil.



Pentru mai multe informații, vezi Myerburg R. J., Castellanos A.: Cardiovascular Collapse, Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death, cap. 273, p. 2238, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 12

### Șocul

#### DEFINIȚIE

Șocul reprezintă deteriorarea severă a perfuziei tisulare care duce la lezare și disfuncție celulară. Pentru prevenirea leziunilor ireversibile ale organelor și a morții sunt esențiale identificarea și tratamentul rapid al afecțiunii.

#### MANIFESTĂRI CLINICE

- Hipotensiune arterială (tensiunea arterială medie < 60 mmHg), tahicardie, tahipnee, paloare, stare de neliniște, tulburări de sensibilitate.
- Semne de vasoconstricție periferică intensă cu puls redus și extremități reci și umede. În șocul distributiv (de exemplu, șoc septic), predomină vasodilatația, iar extremitățile sunt calde.
- Oligurie (< 20 mL/oră) și acidoza metabolică.
- Leziuni pulmonare acute și sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS, vezi Cap. 15) cu edem pulmonar noncardiogenic, hipoxemie și infiltrate pulmonare difuze.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Șocul

Obțineți anamneza pentru a afla cauzele subiacente, inclusiv boli cardiace (boală coronariană, insuficiență cardiacă, pericardită), episoade recente de febră sau infecții care să ducă la septicemie, efecte ale medicamentelor (de exemplu, diuretice sau antihipertensive în exces), afecțiuni care pot duce la embolie pulmonară (Cap. 142), potențiale surse de hemoragii.

#### EXAMINAREA FIZICĂ

În cazul șocului hipovolemic sau al celui distributiv (septic) venele jugulare sunt destinse; distensia venoasă jugulară (JVD) sugerează șocul cardiogenic; JVD în prezența pulsului paradoxal (Cap. 119) ar putea semnifica tamponada cardiacă (Cap. 125). Verificați dacă există asimetria pulsului (disecția de aortă – Cap. 134). Evaluați dacă există insuficiență cardiacă (Cap. 133), sufluri



**TABELUL 12-1 FORME COMUNE DE ȘOC****Șoc hipovolemic**

Hemoragie

Depleție de volum (de exemplu, vărsături, diaree, diuretice în exces, cetoacidoză)

Sechestrare internă (ascită, pancreatită, obstrucție intestinală)

**Șoc cardiogenic**

Miopatie (IM acut, cardiomiopatie dilatativă)

Mecanic (insuficiență mitrală acută, defect septal ventricular, stenoză aortică severă)

Aritmii

**Șoc obstructiv extracardiac**

Tamponadă pericardică

Embolie pulmonară masivă

Pneumotorax de tensiune

**Șoc distributiv (scăderea marcată a tonusului sistemului vascular)**

Septicemie

Intoxicații

Anafilaxie

Neurogenic (de exemplu, leziune a măduvei spinării)

Endocrin (boala Addison, mixedem)

de stenoză aortică, insuficiență aortică sau insuficiență mitrală acută, defect septal ventricular. Sensibilitatea sau durere la decompresia bruscă a abdomenului ar putea indica peritonită sau pancreatită; zgomote intestinale de tonalitate ridicată sugerează obstrucția intestinală. Pentru eliminarea diagnosticului de hemoragie gastrointestinală se efectuează metoda frotiului guaiac pentru fecale.

Febra și frisoanele acompaniază în mod normal șocul septic. Septicemia s-ar putea să nu provoace febră la pacienții vârstnici, uremici sau alcoolici. Leziuni la nivelul pielii ar putea sugera patogeni specifici în cazul șocului septic: peteșii sau purpura (*Neisseria meningitidis* sau *Haemophilus influenzae*), ectima cangrenoasă (*Pseudomonas aeruginosa*), eritrodermia generalizată (șoc toxic determinat de *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pyogenes*).

**TESTE DE LABORATOR**

Se efectuează: hematocritul, numărul de leucocite din sânge, electroliți, numărul de trombocite, TP, TPT, testul de coagulare intravasculară diseminată. Gazele arteriale din sânge arată în general acidoză metabolică (în șocul septic, alcaloza respiratorie precede acidoza metabolică). Dacă se suspectează septicemie, se efectuează hemoculturi, analiza urinei și colorație Gram și culturi din spută, urină și alte localizări suspectate.

Se efectuează ECG (ischemie miocardică sau aritmie acută) și radiografii toracice (insuficiență cardiacă, pneumotorax de tensiune, pneumonie). Ecocardiograma este deseori de ajutor (tamponadă cardiacă, disfuncție ventriculară stângă/dreaptă, disecție de aortă).

**TABELUL 12-2** CARACTERISTICI FIZIOLOGICE ALE FORMELOR DE ȘOC

Tipul de șoc	PVC și PCWP	Debit cardiac	Rezistența vasculară sistemică	Saturația venoasă în O <sub>2</sub>
Hipovolemic	↓	↓	↑	↓
Cardiogenic	↑	↓	↑	↓
Septic				
Hiperdinamic	↓↑	↑	↓	↑
Hipodinamic	↓↑	↓	↓	↑↓
Traumatic	↓	↓↑	↑↓	↓
Neurogenic	↓	↓	↓	↓
Hipoadrenalian	↓↑	↓	=↓	↓

**Abrevieri:** PVC, presiune venoasă centrală; PCWP, presiunea blocată a capilarului pulmonar.

Pentru diferențierea dintre diferite tipuri de șoc s-ar putea să fie necesară măsurarea presiunii venoase centrale sau a presiunii în capilarul pulmonar (PCW) (Tabelul 12-2): o valoare medie a PCW < 6 mm Hg sugerează șoc hipovolemic sau distributiv; PCW > 20 mm Hg sugerează insuficiență ventriculară stângă. Debitul cardiac (termodiluția) este redus în șocul cardiogenic și hipovolemic, și de obicei crescut inițial în șocul septic.

**TRATAMENT**

Șocul (Vezi Fig. 12-1).

Tratamentul trebuie orientat către ameliorarea rapidă a hipoperfuziei tisulare și a deteriorării respiratorii.

- Măsurători seriate ale tensiunii arteriale (de preferat linie intraarterială), frecvența cardiacă, monitorizare continuă a ECG, diureza, puls-oximetria, teste de sânge (hematocrit, electroliți, creatinină, uree, gaze arteriale, pH, calciu, fosfor, lactat), concentrația Na în urină (< 20 mmol/L sugerează depleție de volum). Se iau în considerare monitorizarea PVC și/sau a presiunii arterei pulmonare/PWC la pacienții cu hemoragii sau suspecți de disfuncții cardiace.
- Se introduce un cateter Foley pentru monitorizarea fluxului urinar.
- Se evaluează în mod frecvent statusul mintal.
- Creșteți tensiunea arterială sistolică la > 100 mmHg: (1) așezați pacientul în poziție Trendelenburg inversă; (2) perfuzie de fluide i.v. (bolus de 500 până la 1 000 mL), cu excepția cazului în care se suspectează șoc cardiogenic (se începe cu ser fiziologic sau Ringer lactat, apoi sânge normal sau, dacă pacientul este anemic, concentrat de hematii); continuați înlocuirea de volum după nevoi, pentru restabilirea volumului vascular.
- Se administrează medicamente vasoactive după optimizarea volumului intravascular; se administrează medicamente vasopresoare (Tabelul 12-3) dacă rezistența vasculară sistemică (SVR) este redusă [începeți cu norepinefrină (de preferat) sau dopamină; pentru hipotensiune arterială persistentă adăugați fenilefrină sau vasopresină].





TABELUL 12-3 MEDICAMENTE VASOPRESOARE UTILIZATE ÎN ȘOC<sup>a</sup>

Medicament	Doză	Observații
Dopamină	1-2 $\mu\text{g/kgcorp/minut}$	Ameliorează diureza
	2-10 $\mu\text{g/kgcorp/minut}$	Efecte inotrop și cronotrop pozitive; poate crește consumul de $\text{O}_2$ , ca și furnizarea de $\text{O}_2$ ; utilizarea poate fi limitată de tahicardie
	10-20 $\mu\text{g/kgcorp/minut}$	Vasoconstricție generalizată (scade perfuzia renală)
Norepinefrină	0,5-30 $\mu\text{g/minut}$	Vasoconstrictor puternic; efect inotrop moderat; se pare că în șocul septic crește consumul de $\text{O}_2$ , ca și furnizarea de $\text{O}_2$ ; poate fi aleasă în locul dopaminei în șocul septic datorită efectelor cronotrope și secundare mai reduse; poate fi utilă în șocul cardiogenic cu reducerea SVR, dar în general poate fi rezervată pentru hipotensiunea refractară
Dobutamină	2-20 $\mu\text{g/kgcorp/minut}$	În principal, se folosește pentru șocul cardiogenic (Cap. 128): inotrop pozitiv; activitate vasoconstrictoare absentă; se utilizează doar în caz de hipotensiune ușoară și este necesară evitarea tahicardiei
Fenilefrină	40-180 $\mu\text{g/minut}$	Vasoconstrictor puternic fără efect inotrop; poate fi utilă în șocul distributiv (septic)
Vasopresină	0,01-0,04 U/minut	Utilizată ocazional în șocul refractar septic (distributiv); restabilește tonusul vascular în stările cu deficiențe de vasopresină (de exemplu, septicemie)

<sup>a</sup> Izoproterenolul nu se recomandă în șoc din cauza hipotensiunii potențiale și a efectelor aritmogene.  
**Abrevieri:** SVR, rezistență vasculară sistemică.

### ȘOCUL SEPTIC (VEZI CAP. 13)

Pentru mai multe informații, vezi Maier R. V.: Approach to the Patient With Shock, cap. 270, p. 2215; și Hochman J. S., Ingbar D. H.: Cardiogenic Shock and Pulmonary Edema, cap. 272, p. 2232, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 13

## Septicemia și șocul septic

### DEFINIȚIE

- *Sindromul răspunsului sistemic inflamator (SIRS)* se caracterizează prin două sau mai multe dintre următoarele:
  - Febră (temperatura orală  $> 38^{\circ}\text{C}$ ) sau hipotermie (temperatura orală  $< 36^{\circ}\text{C}$ ).
  - Tahipnee ( $> 24$  de respirații/minut).
  - Tahicardie ( $> 90$  de bătăi/minut).
  - Leucocitoză ( $> 12\,000/\mu\text{L}$ ), leucopenie ( $< 4\,000/\mu\text{L}$ ) sau  $> 10\%$  fagocite; poate avea o etiologie neinfecțioasă
- *Septicemie* – SIRS cu o etiologie microbiană demonstrată sau suspectată.
- *Septicemie severă* – septicemie cu unul sau mai multe semne de insuficiență de organe.
- *Șoc septic* – septicemie cu hipotensiune arterială (presiune arterială  $< 90$  mmHg sau 40 mmHg sub tensiunea normală a pacientului pentru cel puțin o oră în pofida tratamentului de resuscitare lichidiană) sau necesitatea pentru substanțe vasopresoare pentru a menține tensiunea sistolică cel puțin egală cu 90 mmHg sau tensiunea arterială medie cel puțin egală cu 70 mmHg.

### ETIOLOGIE

- Hemoculturile sunt pozitive în 20-40% dintre cazurile de septicemie și în 40-70% dintre cazurile de șoc septic.
- O singură specie bacteriană este responsabilă pentru aproximativ 70% dintre rezultate în hemoculturile pozitive; celelalte sunt fungice sau polimicrobiene

### EPIDEMIOLOGIE

- Incidența septicemiei severe și a șocului septic în Statele Unite continuă să crească, cu peste 700 000 de cazuri în fiecare an, cu  $> 200\,000$  de decese.
- Infecțiile bacteriene invazive reprezintă o cauză proeminentă a deceselor pe tot globul, în special printre copiii mici.
- Ratele de incidență și mortalitate legate de septicemie cresc odată cu vârsta și comorbiditățile preexistente, cu două treimi dintre cazuri apărând la pacienți cu o boală subiacentă semnificativă.
- Incidența din ce în ce mai sporită a septicemiei poate fi atribuită îmbătrânirii populației, supraviețuirii mai îndelungate a pacienților cu boli cronice, frecvenței relativ ridicate a cazurilor de septicemie printre bolnavii cu infecție HIV și tratamentelor medicale care afectează mecanismele de apărare a organismului gazdă (de exemplu, agenți de imunosupresie, catetere și dispozitive mecanice).

### FIZIOPATOLOGIE

#### Răspunsul local și sistemic al gazdei

- Gazdele au numeroși receptori care recunosc moleculele microbiene puternic conservate (de exemplu, lipopolizaharide, lipoproteine, ARN dublu catenar), declanșând eliberarea de citochine și alte molecule care sporesc fluxul

sangvin și migrația neutrofilelor către zona infectată, sporesc permeabilitatea vasculară locală și provoacă durere.

- Multe mecanisme de control locale și sistemice reduc răspunsul celular la moleculele microbiene, inclusiv tromboza intravasculară (care previne răspândirea infecțiilor și a inflamației) și o creștere a citokinelor inflamatorii (de exemplu, IL-4, IL-10).

### Disfuncția de organ și șocul

- Principalul mecanism pentru disfuncția multiplă de organe este considerat a fi o leziune vasculară endotelială extinsă.
- Șocul septic este caracterizat prin compromiterea furnizării de oxigen către țesuturi urmată de o fază de vasodilatație (o reducere a rezistenței vasculare periferice în pofida cantității crescute de catecolamine vasopresoare).

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

- Hiperventilație.
- Encefalopatie (dezorientare, confuzie).
- Acrocianoză și necroză ischemică a țesuturilor periferice (de exemplu, la nivelul degetelor) din cauza hipotensiunii arteriale și a DIC.
- Cuanate: leziuni hemoragice, celulită, pustule, bule. Leziunile cutanate pot sugera agenții patogeni specifici – de exemplu, peteșiile și purpura sugerează *Neisseria meningitidis*, iar ectima cangrenoasă sugerează *Pseudomonas aeruginosa*.
- Gastrointestinale: greață, vărsături, diaree, ileus, icter colestatic.

### Complicații majore

- *Manifestări cardiopulmonare.*
  - Nepotrivire între ventilație și perfuzie, permeabilitate capilară alveolară crescută, conținut pulmonar de apă crescut și complianța pulmonară redusă împiedică schimbul de oxigen și duc la sindromul de detresă respiratorie acută (infiltrate pulmonare difuze progresive și hipoxemie arterială) la aproximativ 50% dintre pacienți.
  - Hipotensiune arterială: debitul cardiac normal sau crescut și rezistența vasculară scăzută fac diferența dintre șocul septic și șocul cardiogenic și hipovolemic.
  - Frația de ejeție este redusă, dar dilatația ventriculară permite menținerea unui volum-bătaie normal.
- *Insuficiența suprarenală:* ar putea fi dificil de diagnosticat la pacienții în stare critică.
- *Manifestări renale:* oligurie sau poliurie, azotemie, proteinurie și insuficiență renală din cauza necrozei tubulare acute.
- *Coagulopatie:* trombocitopenie.
- *Manifestări neurologice:* polineuropatie cu slăbire motorie distală în cazul septicemiei prelungite.
- *Imunosupresie:* pacienții ar putea prezenta reactivarea HSV, CMV și VZV.

### Examine de laborator

- *Hemoleucogramă:* leucocitoză cu deplasare spre stânga a formulei leucocitare, trombocitopenie.
- *Teste de coagulare:* timp de trombină prelungit, fibrinogen scăzut, prezența de dimeri-D, care sugerează DIC. În cazul DIC, numărul de trombocite scade de obicei sub 50 000/μL.



- *Chimie*: acidoză metabolică, gap anionic crescut, niveluri crescute de lactat
- *TFH*: transaminaze crescute, hiperbilirubinemie, azotemie, hipoalbuminemie.

## ■ DIAGNOSTIC

Diagnosticul definitiv necesită izolarea microorganismelor din sânge sau dintr-un loc al infecției. Pentru stabilirea diagnosticului pot fi de ajutor culturi prelevate din leziunile cutanate infectate.

### TRATAMENT Septicemia și șocul septic

Pacienții la care se suspectează septicemie trebuie tratați de urgență, dacă este posibil în maxim o oră de la prezentare.

1. Tratament cu antibiotice: vezi [Tabelul 13-1](#).
2. Înlăturarea sau drenarea unei surse focale de infecție.
  - a. Înlăturați catetere intravasculare permanente; înlocuiți sondele Foley sau oricare altele folosite pentru drenaj; drenați sursele locale de infecții.
  - b. În cazul pacienților cu intubare nazală eliminați sinuzita ca și cauză.
  - c. Pentru a evalua prezența unui abces realizați teste imagistice ale toracei, ale abdomenului și/sau ale pelvisului.
3. Susținere hemodinamică, respiratorie și metabolică.
  - a. Inițiați tratamentul cu 1-2 L de soluție salină administrată pe parcursul a 1-2 ore, menținând presiunea venoasă centrală la 8-12 cmH<sub>2</sub>O, debitul de urină la > 0,5 mL/kgcorp pe oră și tensiunea arterială medie la > 65 mmHg. Dacă este necesar, adăugați terapie cu medicamente vasopresoare.
  - b. Dacă hipotensiunea arterială nu se modifică în urma terapiei cu lichide, ar trebui administrat hidrocortizon (50 mg i.v. la 6 ore). Dacă se înregistrează îmbunătățiri clinice în 24-48 de ore, majoritatea experților recomandă continuarea tratamentului cu hidrocortizon timp de 5-7 zile.
  - c. Mențineți oxigenarea cu suportul unui ventilator așa cum este indicat. Studii recente recomandă utilizarea de volume cu flux redus – tipic 6 mL/kgcorp ideală – cu condiția ca presiunea de platou să fie cel mult egală cu 30 cmH<sub>2</sub>O.
  - d. Transfuzia de eritrocite este recomandată atunci când nivelul de hemoglobină din sânge scade la mai puțin de 7 g/dL, nivelul țintă fiind de 9 g/dL.
4. Proteina C activată recombinantă (aPC) a fost aprobată pentru tratamentul septicemiei severe sau al șocului septic la pacienții cu scor APACHE II de cel puțin 25 înainte de perfuzia cu aPC; cu toate acestea, având în vedere riscul ridicat de hemoragii severe și performanțe incerte în mediul clinic, mulți experți așteaptă rezultatele unor teste adiționale înainte de a recomanda folosirea aPC.
5. Susținere generală: suplimentarea nutrițională ar trebui să fie oferită în cazul pacienților cu septicemie prelungită (de exemplu, care durează > 2-3 zile), și cu dovezi care sugerează o cale de infecție enterală. Heparina profilactică ar trebui să fie administrată pentru prevenirea trombozei venoase profunde dacă nu se înregistrează hemoragii active sau coagulopatii. Pentru menținerea glicemiei sub 150 mg/dL ar trebui folosită insulină.

**TABELUL 13-1** TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN ÎNȚĂL PENTRU SEPTICEMIA SEVERĂ CU SURSE INCERTE LA ADULȚII CU FUNCȚIE RENALĂ NORMALĂ

Stare clinică	Tratament antimicrobian (terapie i.v.)
Adult imunocompetent	Multiplele tratamente acceptate includ: (1) piperacilină-tazobactam (3,375 g la 4-6 ore); (2) imipenem-cilastatin (0,5g la 6 ore) sau meropenem (1g la 8 ore); sau (3) cefepim (2 g la 12 ore). Dacă pacientul este alergic la agenți $\beta$ -lactamici, se recomandă ciprofloxacină (400 mg la 12 ore) sau levofloxacină (500-750 mg la 12 ore) plus clindamicină (600 mg la 8 ore). Vancomicina (15mg/kgcorp la 12 ore) ar trebui adăugată fiecăruia dintre tratamentele de mai sus
Neutropenie (< 500 neutrofile/ $\mu$ L)	Tratamentele includ: (1) imipenem-cilastatin (0,5 g la 6 ore) sau meropenem (1g la 8 ore) sau cefepim (2g la 8 ore); (2) piperacilină-tazobactam (3,375g la 4 ore) plus tobramicină (5-7 mg/kg la 24 ore). Vancomicina (15 mg/kg la 12 ore) ar trebui adăugată dacă pacientul are un cateter vascular permanent, a primit profilaxie cu chinolonă sau a primit chimioterapie intensivă care produce leziuni ale mucoaselor; dacă se suspectează infecție cu stafilococ; dacă instituția are o incidență crescută a infecțiilor MRSA; sau dacă există o prevalență crescută a cazurilor MRSA în comunitate. Terapia antifungică empirică cu o echinocandină (pentru caspofungin: o doză inițială de 70 mg, apoi 50 mg zilnic) sau un preparat lipidic de amfotericină B ar trebui adăugate dacă pacientul este hipotensiv sau a primit medicamente antibacteriene cu spectru larg
Splenectomie	Cefotaxim (2 g la 6-8 ore) sau ceftriaxon (2g la 12 ore) ar trebui folosite. Dacă prevalența locală a pneumococilor rezistenți la cefalosporine este ridicată, adăugați vancomicină. Dacă pacientul este alergic la medicamente $\beta$ -lactamice ar trebui folosite vancomicină (15 mg/kg la 12 ore) plus fie moxifloxacină (400 mg la 24 de ore) sau levofloxacină (750 mg la 24 ore) sau aztreonam (2 g la 12 ore)
Utilizator de droguri i.v.	Vancomicină (15 mg/kg la 12 ore)
SIDA	Cefepim (2 g la 8 ore) sau piperacilină-tazobactam (3,375 g la 4 ore) plus tobramicină (5-7 mg/kgcorp la 24 de ore) ar trebui folosite. Dacă pacientul este alergic la medicamente $\beta$ -lactamice ar trebui folosite ciprofloxacină (400 mg la 12 ore) sau levofloxacină (750 mg la 12 ore) plus vancomicină (15 mg/kgcorp la 12 ore) plus tobramicină

**Abrevieri:** MRSA, *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicină.

**Sursă:** adaptat parțial după W. T. Hughes și colab.: Clin Infect Dis 25:551, 1997; și D. N. Gilbert și colab.: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2009.



### ■ PROGNOSTIC

În total, 25-30% dintre pacienții cu septicemie severă și 40-60% dintre cei cu șoc septic mor în 30 de zile, iar mai multe decese se petrec în următoarele 6 luni. Sistemele de stratificare a prognosticului (de exemplu, APACHE II) pot estima riscul morții în urma septicemiei severe.

### ■ PROFILAXIE

Infecțiile nosocomiale cauzează majoritatea episoadelor de septicemie severă și șoc septic din SUA. Măsurile luate pentru a scădea numărul acestor infecții ar putea reduce incidența septicemiei.



Pentru mai multe informații, vezi Munford R. S.: Severe Sepsis and Septic Shock, cap. 271, p. 2223, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 14

### Edemul pulmonar acut

Episod acut, potențial mortal, de edem pulmonar alveolar cauzat de una sau mai multe dintre următoarele:

1. Creșterea presiunii hidrostatice la nivelul capilarelor pulmonare (insuficiență cardiacă stângă, stenoză mitrală).
2. Factori precipitanți specifici (**Tabelul 14-1**), care au ca rezultat edemul pulmonar cardiogen la pacienții cu probleme precedente de insuficiență cardiacă compensată sau fără antecedente personale de probleme cardiace.
3. Permeabilitate crescută a membranei alveolo-capilare pulmonare (edem pulmonar necardiogenic). Pentru cauze frecvente, vezi **Tabelul 14-2**.

#### **TABELUL 14-1 FACTORI PRECIPITANȚI AI EDEMULUI PULMONAR ACUT**

Tahi- sau bradiaritmie acută

Infecție, febră

IM acut

Hipertensiune arterial severă

Insuficiență mitrală sau aortică acută

Volum circulant crescut (ingestie de Na<sup>+</sup>, transfuzii de sânge, sarcină)

Nevoi metabolice crescute (exerciții fizice, hipertiroidism)

Embolie pulmonară

Noncompliance (oprirea bruscă) a medicației pentru insuficiență cardiacă congestivă cronică

**TABELUL 14-2 CAUZE COMUNE ALE EDEMULUI PULMONAR NECARDIOGENIC****Leziuni directe ale plămânului**

Traumatisme toracice, contuzie pulmonară	Pneumonie
Aspirație	Intoxicație cu oxigen
Inhalare de fum	Embolie pulmonară, reperfuzie

**Leziune hematogenă a plămânului**

Septicemie	Transfuzii multiple
Pancreatită	Folosirea de droguri i.v., de ex heroină
Traumă netoracică	Bypass cardiopulmonar

**Posibilă leziune pulmonară plus presiune hidrostatică crescută**

Edem pulmonar de altitudine	Edem pulmonar de reexpansiune
Edem pulmonar neurogen	

**MANIFESTĂRI FIZICE**

Pacientul pare a fi grav bolnav, adeseori diaforetic, stă în poziție semișezândă, tahipneic, posibil cianotic. La auscultație se decelează raluri pulmonare bilaterale; al treilea sunet cardiac poate fi prezent. De asemenea, poate apărea spută spumoasă, cu striuri sanvinolente.

**EXAMENE DE LABORATOR**

Testarea timpurie a gazelor sangvine prezintă o reducere atât a  $\text{PaO}_2$ , cât și  $\text{PaCO}_2$ . În cazul insuficienței respiratorii progresive, odată cu acidemia apare și hipercapnia. Radiografia toracică arată redistribuire vasculară pulmonară, o neclaritate difuză la nivelul câmpurilor pulmonare cu aspect de „fluture” perihilar.

**TRATAMENT****Edemul pulmonar acut**

Pentru a asigura supraviețuirea pacientului este obligatoriu tratamentul imediat, agresiv. Următoarele măsuri ar trebui instituite simultan și cât de repede posibil în cazul edemului pulmonar cardiogenic:

1. Administrarea de  $\text{O}_2$  100% prin intermediul unei măști, pentru atingerea unei  $\text{PaO}_2 > 60$  mmHg; dacă nu se poate, se folosește ventilația cu presiune pozitivă prin intermediul unei măști faciale sau nazale și, dacă este necesar, realizați intubarea endotraheală.
2. Se reduce întoarcerea venoasă pulmonară:
  - a. Dacă pacientul nu este hipotensiv ridicați-l în poziție șezândă pentru reducerea întoarcerii pulmonare venoase.
  - b. Diuretice de ansă administrate i.v. (de exemplu, furosemid, inițial 0,5-1 mg/kg); folosiți doze mai mici dacă pacientul nu ia diuretice în mod cronic.
  - c. Nitroglicerina (sublingual 0,4 mg x 3 la 5 minute) urmată de 5-10  $\mu\text{g}$ /minut i.v. dacă este necesar.
  - d. Morfină 2-4 mg i.v. (în mod repetat); evaluați frecvent pentru hipotensiune arterială sau depresie respiratorie; naloxonul ar trebui să fie la îndemână pentru a inversa efectele morfinei dacă este necesar.



- e. Dacă pacientul este hipertensiv sau în cazul debutului IM acut odată cu insuficiența cardiacă, luați în calcul administrarea unui inhibitor ECA.
- f. Luați în considerare nesiritidul ( $2 \mu\text{g/kgcorp}$  bolus i.v. urmat de  $0,01 \mu\text{g/kgcorp}$  pe minut) în cazul simptomelor refractare – nu folosiți în cazul IM sau al șocului cardiogenic.
3. Agenții inotropi sunt recomandați în edemul pulmonar cardiogenic și în cazul disfuncției ventriculare stângi: dopamină, dobutamină, milrinonă (vezi **Cap. 12**).
4. Cauzele precipitante ale edemului pulmonar cardiogenic (Tabelul 14-1) ar trebui să fie identificate și tratate, în special aritmiile sau infecțiile acute. În cazul edemului pulmonar refractar asociat cu o ischemie cardiacă persistentă, revascularizarea coronariană timpurie ar putea salva viața pacientului. Pentru edemul pulmonar necardiogen, identificați și tratați/inlăturați cauza (Tabelul 14-2).

Pentru mai multe informații, vezi Schwartzstein R. M.: Dyspnea, cap. 33, p. 277; și Hochman J. S., Ingbar D.: Cardiogenic Shock and Pulmonary Edema, cap. 272, p. 2232, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 15

### Sindromul de detresă respiratorie acută

#### DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) apare rapid și include dispnee severă, infiltrat pulmonar difuz și hipoxemie; de obicei, provoacă insuficiență pulmonară. Criteriile cheie de diagnosticare pentru ARDS includ: (1) infiltrat pulmonar bilateral difuz, care apare pe radiografia toracică; (2)  $P_{aO_2}$  (presiunea arterială parțială a oxigenului în mmHg)/ $F_{IO_2}$  (fracția de  $O_2$  inspirat) mai mică sau egală cu 200 mmHg; și (3) absența presiunii atriale stângi crescute (presiunea capilară pulmonară mai mică sau egală cu 18 mmHg). Leziunea pulmonară acută este un sindrom cu legătură, dar mai ușor, cu hipoxemie mai puțin profundă ( $P_{aO_2}/F_{IO_2}$  mai mică sau egală cu 300 mmHg), care poate evolua în ARDS. Deși mai multe afecțiuni medicale și chirurgicale pot provoca ARDS, majoritatea cazurilor (> 80%) apar ca rezultat al septicemiei, al pneumoniei bacteriene, al traumatismelor, al transfuziilor multiple, al aspirației acidului gastric și al supradozării medicamentoase. Indivizii cu mai mult de un factor precipitant au un risc mai ridicat de a dezvolta ARDS. Alți factori de risc includ: vârsta înaintată, abuzul cronic de alcool și severitatea generală a unei boli cronice.

#### EVOLUȚIA CLINICĂ ȘI PATOFIZIOLOGIA

Există trei faze ale evoluției naturale a ARDS:

1. *Faza exsudativă* – caracterizată prin edem alveolar și inflamație leucocitică, cu dezvoltarea ulterioară a membranelor hialine ca urmare a leziunilor alveolare

difuze. Edemul alveolar este cel mai evident în zonele dependente ale plămânilor; acest lucru provoacă atelectazie și complianță redusă a plămânului. Apar hipoxemie, tahipnee și dispnee progresivă, iar creșterea spațiului pulmonar mort poate duce și la hipercapnie. Radiografia toracică arată opacități alveolare difuze și interstițiale bilaterale. Diagnosticul diferențial este larg, dar etiologiile alternative frecvente care ar trebui luate în considerare sunt: edemul pulmonar cardiogenic, pneumonia și hemoragia alveolară. Spre deosebire de edemul pulmonar cardiogenic, radiografia pulmonară în ARDS rareori prezintă cardiomegalie, revărsate pleurale sau redistribuire vasculară pulmonară. Durata fazei exsudative este în mod normal de până la 7 zile și are debutul în primele 12-36 de ore de la acțiunea factorului declanșator.

2. *Faza proliferativă* – această fază durează în general aproximativ între ziua 7 și ziua 21 după acțiunea factorului declanșator. Deși majoritatea pacienților se recuperează, în unele cazuri se vor dezvolta leziune pulmonară progresivă și semne de fibroză pulmonară. Chiar și printre pacienții care prezintă ameliorare rapidă, în această fază persistă dispneea și hipoxemia.
3. *Faza fibrotică* – deși majoritatea pacienților se recuperează în 3-4 săptămâni de la leziunea pulmonară inițială, unii suferă de fibroză progresivă, având nevoie de ventilație de susținere prelungită și/sau  $O_2$  suplimentar. În timpul acestei faze se poate constata un risc crescut de pneumotorax, reducere a complianței pulmonare și creșterea spațiului pulmonar mort.

## TRATAMENT ARDS

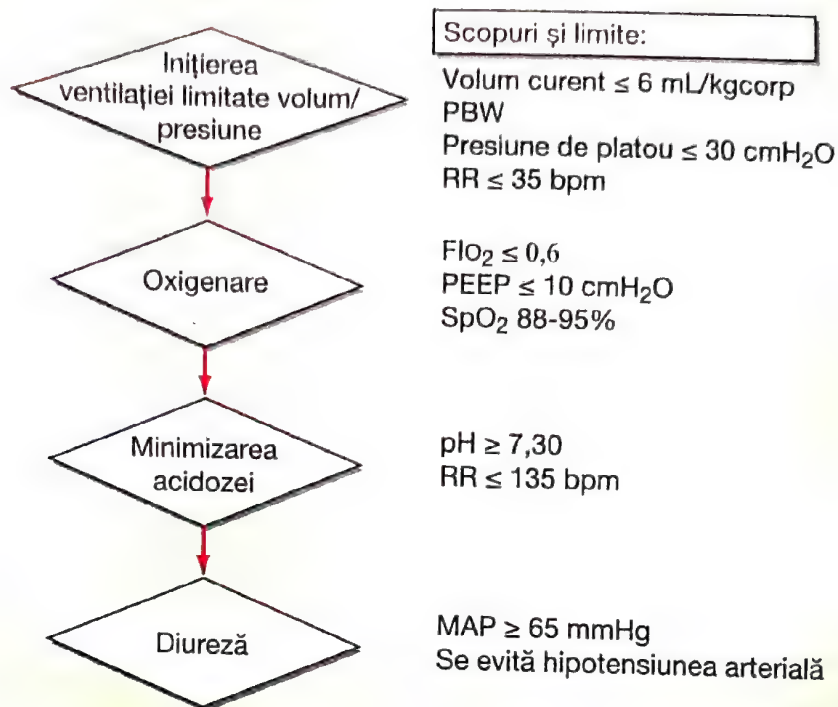
Progresul realizat recent în terapie pune accentul pe importanța îngrijirii generale a pacienților cu ARDS pe lângă strategiile protective de ventilație. Îngrijirea generală necesită tratamentul problemei medicale sau chirurgicale care a cauzat leziunea pulmonară, minimizarea complicațiilor iatrogene (de exemplu, în legătură cu procedurile realizate), profilaxie pentru prevenirea tromboembolismului venos și a hemoragiei GI, tratamentul prompt al infecțiilor și suport nutrițional adecvat. Un algoritm pentru tratamentul inițial al ARDS este prezentat în Fig. 15-1.

**SUPORT RESPIRATOR MECANIC** Pacienții cu ARDS necesită în mod normal susținere respiratorie mecanică cauzată de hipoxemiei și efortul crescut necesitat de respirație. O considerabilă creștere a rezultatelor pozitive ale tratamentului ARDS a apărut odată cu realizarea că supradistensia plămânilor asociată cu folosirea ventilatoarelor mecanice cu presiune pozitivă poate exacerba leziunea pulmonară, provocând sau agravând ARDS. Recomandările curente de ventilație limitează distensia alveolară, dar mențin oxigenarea tisulară potrivită.

A fost arătat clar că volumul curent (tidal) redus (mai puțin sau egal cu 6 mL/kgcorp estimat) produce o rată redusă a mortalității în comparație cu volumul curent mai crescute (12 mL/kgcorp estimat). În cazul ARDS, colapsul alveolar poate fi cauzat de acumularea de lichid la nivel alveolar/interstițial și pierderea surfactantului, agravând astfel hipoxemia. Din aceste motive, volume curente reduse sunt combinate cu folosirea de PEEP la niveluri care tind să minimizeze colapsul alveolar și ating oxigenare adecvată cu valoarea cea mai redusă a  $F_{IO_2}$ . Folosirea de niveluri PEEP mai mari decât necesar pentru optimizarea oxigenării nu a fost dovedită a oferi vreun beneficiu.



## MANAGEMENTUL ÎNȚĂL AL ARDS



**FIGURA 15-1** Algoritm pentru managementul inițial al ARDS. Studiile clinice au arătat scopurile terapeutice bazate pe dovezi pentru abordarea pas cu pas a ventilației mecanice timpurii, a oxigenării, a corectării acidozei și a diurezei la pacienții în stare critică prezentând ARDS.

Măsurarea presiunii esofagiene pentru estimarea presiunii transpulmonare ar putea ajuta la identificarea nivelului potrivit al PEEP. Alte tehnici care ar putea îmbunătăți oxigenarea și în același timp să limiteze distensia alveolară includ extinderea timpului de inspirație la un ventilator (ventilație cu raport invers) și plasarea pacientului în clinostatism, cu fața în jos. Cu toate acestea, aceste abordări nu au niciun beneficiu dovedit în reducerea mortalității ca urmare a ARDS.

**TERAPII AUXILIARE** Pacienții cu ARDS au permeabilitatea vasculară pulmonară crescută, care duce la edem interstițial și alveolar. Din acest motiv ar trebui să li se administreze lichide i.v. doar dacă este nevoie pentru a atinge randamentul cardiac și presiunea arterială adecvate. Nu există în prezent dovezi convingătoare care să susțină folosirea de glucocorticoizi sau oxid nitric în ARDS.

## REZULTATE

Mortalitatea ca urmare a ARDS a scăzut odată cu îmbunătățirea îngrijirii generale și cu introducerea ventilației cu volum curent redus. Mortalitatea în momentul de față ca urmare a ARDS este de 26-44%, majoritatea deceselor fiind cauzate de septicemie și insuficiența de organe nepulmonare. Riscul crescut de mortalitate în urma ARDS este asociat cu vârsta înaintată, disfuncțiile preexistente de organ (de exemplu, insuficiență hepatică cronică, abuzul cronic de

alcool, imunosupresia cronică și boala cronică renală) și leziunilor directe ale plămânilor (de exemplu, pneumonie, contuzie pulmonară și aspirație pulmonară) în comparație cu leziuni pulmonare indirecte (de exemplu, septicemie, traumatism și pancreatită). Majoritatea pacienților care supraviețuiesc ARDS nu au probleme pulmonare semnificative pe termen lung.

Pentru mai multe informații, vezi Lévy B. D., Choi A. M. K.: Acute Respiratory Distress Syndrome, cap. 268, p. 2205, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 16

### Insuficiența respiratorie

#### DEFINIȚIA ȘI CLASIFICAREA INSUFICIENȚEI RESPIRATORII

Insuficiența respiratorie este definită ca tulburarea schimbului de gaze din cauza unor probleme la unul sau mai multe componente ale sistemului respirator.

Există două tipuri principale de insuficiență respiratorie acută: hipoxemică și hipercapnică. Insuficiența respiratorie hipoxemică este definită prin valori ale saturației arteriale a  $O_2$  < 90%, în timp ce fracția  $O_2$  inspirat > 0,6. Insuficiența respiratorie acută hipoxemică poate apărea ca urmare a pneumoniei, a edemului pulmonar (cardiogenic sau necardiogenic) și a hemoragiilor alveolare. Hipoxemia apare în urma nepotrivirii dintre ventilație și perfuzie și a șuntului intrapulmonar.

Insuficiența respiratorie hipercapnică este caracterizată prin acidoză respiratorie cu  $pH < 7,3$ . Insuficiența respiratorie hipercapnică apare în urma scăderii volumului ventilat pe minut sau/și creșterea spațiului mort fiziologic. Afecțiunile asociate frecvent cu insuficiența respiratorie hipercarbică includ: boli neuromusculare, cum ar fi miastenia gravis și boli respiratorii asociate cu oboseala mușchilor respiratorii, cum ar fi astmul bronșic și bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC). În cazul insuficienței respiratorii hipercapnice  $PaCO_2$  este de obicei > 50 mmHg. În cazul insuficienței respiratorii acute pe fond cronic, așa cum se întâmplă de multe ori în cazul agravării BPOC, s-ar putea să se observe valori mult mai mari ale  $PaCO_2$ . Nivelul acidozei respiratorii, statusul mintal și suferința respiratorie ale pacientului sunt indicatori mult mai buni ai nevoii pentru ventilare mecanică decât un anumit nivel al  $PaCO_2$  în cazul insuficienței respiratorii acute pe fond cronic. Mai sunt luate în considerare două alte tipuri de insuficiență respiratorie: (1) insuficiență respiratorie perioperatorie asociată atelectaziei; și (2) hipoperfuzia mușchilor respiratorii asociată șocului.

#### TIPURI DE VENTILAȚIE MECANICĂ

Insuficiența respiratorie necesită frecvent ventilare mecanică. Există două clase generale de ventilație mecanică: ventilație neinvazivă (VNI) și ventilație mecanică convențională. VNI, administrată prin intermediul unei măști bine ermetizate nazale sau complete, este folosită în insuficiența respiratorie acută pe



fond cronic asociată cu agravarea BPOC. VNI implică în mod normal o valoare presetată de presiune pozitivă aplicată în timpul inspirației și o presiune mai scăzută aplicată pe timpul expirației; această metodă este asociată cu mai puține complicații, cum ar fi pneumonia nosocomială, decât în cazul ventilației clasice prin intermediul unei sonde endotraheale. Cu toate acestea, VNI este contraindicată în cazul stopului cardiopulmonar, al encefalopatiei severe, al hemoragiilor GI severe, al instabilității hemodinamice, al cazurilor instabile de boală arterială coronariană, al intervențiilor chirurgicale sau al traumatismelor la nivelul feței, al obstrucțiilor căilor respiratorii superioare, al inabilității de a proteja căile respiratorii și de a înlătura secrețiile.

Majoritatea pacienților cu insuficiență respiratorie acută necesită ventilație mecanică tradițională prin intermediul unui tub endotraheal cu manșon. Scopul ventilației mecanice este de a optimiza oxigenarea și, în același timp, de a evita leziunile provocate de ventilația în sine. Se folosesc mai multe tipuri de ventilație convențională; diferitele moduri sunt caracterizate printr-un declanșator (factorul pe care ventilatorul îl detectează pentru a iniția respirația mecanică); un ciclu (care determină finalul inspirației) și factori limitanți (valori specificate de operator pentru parametrii cheie care sunt monitorizați de către ventilator și nu se permite să fie depășite). Trei dintre aceste moduri frecvent folosite de ventilație mecanică sunt descrise mai jos; informații adiționale sunt oferite în **Tabelul 16-1**.

- Ventilație cu control asistat: declanșatorul pentru respirația mecanică este efortul inspirator al pacientului, care provoacă livrarea unei respirații sincronizate. Dacă pe perioada unui interval predeterminat nu se detectează niciun efort, se livrează o respirație declanșată de un intervalometru. Controlul asistat are un ciclu de volum cu un volum de flux determinat de operator. Factorii limitanți includ rata respiratorie minimă, care este specificată de operator; eforturile pacientului pot duce la o rată respiratorie mai ridicată. Alți factori limitanți includ limita de presiune din căile respiratorii, care este de asemenea determinată de operator. Pentru că la fiecare efort respirator pacientul va primi o întreagă respirație de flux, tahipneea determinată de un factor nerrespirator (cum ar fi durerea) poate duce la alcaloză respiratorie. La pacienții cu obstrucții ale căilor respiratorii (de exemplu, astm bronșic sau BPOC) poate apărea auto-PEEP.
- Ventilație obligatorie intermitentă sincronizată (VOIS): ca și ventilația cu control asistat, VOIS are un volum ciclic, cu factori limitanți similari. Asemeni metodei de mai sus, declanșatorul pentru o respirație mecanică poate fi efortul pacientului de a respira sau un interval specific de timp. Cu toate acestea, dacă următorul efort inspirator al pacientului apare înainte de intervalul de timp predeterminat pentru o nouă respirație obligatorie, doar efortul respirator spontan al acestuia (fără susținerea mecanică). În acest fel, numărul de respirații mecanice este limitat în metoda VOIS, permițând pacientului să își exerseze mușchii inspiratori între respirațiile asistate.
- Ventilația cu susținerea presiunii (VSP): VSP este declanșată de către efortul inspirator al pacientului. Ciclul VSP este determinat de rata fluxului respirator. Pentru că nu este oferită o anumită rată a respirației, acest mod de ventilație poate fi combinat cu VOIS pentru a asigura că o rată de respirație adecvată este realizată la pacientul cu depresie respiratorie.

Alte moduri de ventilare ar putea fi potrivite pentru situații clinice specifice; de exemplu, ventilația cu controlul presiunii este folosită pentru stabilizarea presiunii căilor respiratorii la pacienții cu barotraumă sau în perioada postoperatorie după o intervenție chirurgicală toracică.

**TABELUL 16-1** CARACTERISTICILE CLINICE ALE TIPURILOR FRECVENT UTILIZATE DE VENTILAȚIE MECANICĂ

Tip de ventilație	Variabile independente (setate de utilizator)	Variabile dependente (monitorizate de utilizator)	Declanșator/ limita ciclului	Avantaje	Dezavantaje
ACMV (ventilație obligatorie cu control asistat)	Flo <sub>2</sub>	Presiunea respiratorie maximă Minut-ventilația	Pt/timer	Timer de rezervă	Nu este utilă pentru „înțarcare“
	Volum curent Rata ventilatorie Nivelul PEEP Fluxul inspirator maxim Limita presiunii	Presiunea de platou Raportul I/E	Limita presiunii	Sincronizare Pt-ventilator Pt controlează minut-ventilația	Alcaloză respiratorie gravă potențială
SIMV (ventilație obligatorie intermitentă sincronizată)	La fel ca mai sus	La fel ca mai sus	La fel ca mai sus	Timer-ul de rezervă este util pentru „înțarcare“ Confort pentru respirațiile spontane	Nesincronizare potențială
PSV (ventilație cu susținerea presiunii)	Flo <sub>2</sub> Nivelul presiunii inspiratorii PEEP Limitarea presiunii	Volumul curent Rata respiratorie Minut-ventilația	Fluxul inspirator Limita presiunii	Se asigură sincronizarea Utilă pentru „înțarcare“	Fără timer de rezervă; poate determina hipoventilație
NIV (ventilație neinvazivă)	Nivelurile presiunii inspiratorii și expiratorii Flo <sub>2</sub>	Volumul curent Rata respiratorie Raportul I/E Minut-ventilația	Limita presiunii Fluxul inspirator	Controlul pacientului	Disconfort și echimoze produse de mască Scurgerile sunt frecvente hipoventilație

Abrevieri: I/E, raport inspirație/expirație; Flo<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> inspirat; pt, pacient.



## ■ MANAGEMENTUL PACIENȚILOR VENTILAȚII MECANIC

Îngrijirea generală a pacienților tratați prin ventilație mecanică este discutată în **Cap. 5**, împreună cu situația obișnuirii fără ventilatorului mecanic. Un tub endotraheal manșonat este folosit frecvent pentru a oferi ventilație cu presiune pozitivă cu gaze controlate. În general este recomandată o abordare ventilatorie de protecție, inclusiv următoarele elemente: (1) un volum de flux țintă de aproximativ 6 mL/kgcorp ideal; (2) se evită presiunea de platou  $> 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ ; (3) se folosește cea mai redusă fracție de oxigen inspirat ( $F_{\text{IO}_2}$ ) pentru a menține saturația oxigenului arterial  $\geq 90\%$ ; și (4) se aplică PEEP pentru a menține permeabilitatea alveolară evitând în același timp supradistensia. După ce un tub endotraheal a fost folosit o perioadă mai îndelungată, traheostomia ar trebui luată în calcul, în primul rând pentru îmbunătățirea confortului pacientului și managementul secrețiilor respiratorii. Nu există o perioadă de timp absolută pentru utilizarea metodei traheostomiei, dar pacienții la care este probabilă nevoia ventilației mecanice pentru mai mult de două săptămâni ar trebui luați în considerare pentru traheostomie.

Ca urmare a folosirii ventilației mecanice pot apărea o varietate de complicații. Barotrauma – supraextensia și leziuni ale țesutului pulmonar – apare de obicei în cazul presiunilor ridicate ale căilor respiratorii ( $> 50 \text{ cmH}_2\text{O}$ ). Barotrauma poate provoca pneumomediastin, emfizem subcutanat și pneumotorax; pneumotoraxul necesită în general tratament cu tub de toracostomie. Pneumonia asociată cu ventilația mecanică este o complicație majoră la pacienții intubați: patogenii frecvenți întâlniți includ *Pseudomonas aeruginosa* și alți bacili Gram-negativi, cât și *Staphylococcus aureus*.

Pentru mai multe informații, vezi Celli B. R.: Mechanical Ventilatory Support, cap. 269, p. 2210; și Kress J. P. și Hall J. B.: Approach of the Patient With Critical Illness, cap. 267, p. 2196, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 17

### Starea de confuzie, de obnubilare și coma

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Tulburări ale stării de conștiență

Tulburările stării de conștiență sunt frecvente; acestea întotdeauna semnalează o afecțiune a sistemului nervos. Evaluarea pacientului ar trebui să determine dacă există o modificare a nivelului de conștiență (amețeală, stupoare, comă) și/sau a conținutului conștienței (confuzie, perseverență, halucinații). *Confuzia* reprezintă lipsa clarității gândirii asociată cu neatenție; *delirul* este termenul folosit pentru a descrie o stare acută de confuzie; *obnubilarea* este o stare în care sunt necesari stimuli puternici pentru a provoca un răspuns; *coma* este o stare în care nu există răspuns la stimuli. Pacienții aflați în astfel de stări sunt grav bolnavi și trebuie să se evalueze factorii etiologici (**Tabelele 17-1** și **17-2**).

**TABELUL 17-1 ETIOLOGII FRECVENTE ALE DELIRULUI****Toxine**

Medicamente, în special cele cu proprietăți anticolinergice

Abuz de droguri: intoxicația și sevrul la alcool, opiacee, ecstasy, LSD, GHB, PCP, ketamină, cocaină

Toxice: substanțe inhalatorii, monoxid de carbon, etilen glicol, pesticide

**Tulburări metabolice**

Tulburări electrolitice: hipoglicemie, hiperglicemie, hiponatremie, hipernatremie, hipocalcemie, hipercalcemie, hipomagneziemie

Hipo- și hipertermia

Insuficiența pulmonară: hipoxemie și hipercarie

Insuficiența hepatică/encefalopatia hepatică

Insuficiența renală/uremia

Insuficiența cardiacă

Deficiența de vitamine: B<sub>12</sub>, tiamină, acid folic, niacină

Deshidratarea și malnutriția

Anemia

**Infecții**

Infecții sistemice: infecții de tract urinar, pneumonia, infecții cutanate și ale țesuturilor moi, septicemia

Infecții SNC: meningita, encefalita, abcesul cerebral

**Afecțiuni endocrine**

Hipertiroidie, hipotiroidie

Hiperparatiroidie

Insuficiență suprarenaliană

**Afecțiuni cerebrovasculare**

Hipoperfuzie globală

Encefalopatie hipertensivă

Accidente vasculare ischemice focale și hemoragice: în special leziuni parietale nedominante și talamice

**Afecțiuni autoimune**

Vasculita SNC

Lupus cerebral

**Afecțiuni legate de epilepsie**

Status epileptic neconvulsiv

Convulsii intermitente cu status postictal prelungit

**Afecțiuni neoplazice**

Metastaze cerebrale difuze

Gliomatoză cerebrală

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 17-1 ETIOLOGII FRECVENTE ALE DELIRULUI (CONTINUARE)**

Meningită carcinomatoasă
Spitalizare
Delir din stadiul terminal al vieții

**Abrevieri:** GHB, gama-hidroxibutirat; LSD, dietilamina acidului lisergic; PCP, fenilciclidină; SNC, sistem nervos central.

## ■ DELIRUL

Delirul este un diagnostic clinic realizat la patul pacientului; sunt necesare o anamneză miuțioasă și examinare fizică, cu atenție sporită acordată etiologiilor frecvente ale delirului, în special toxine și afecțiuni metabolice. Obseverea pacientului va scoate, în general, la iveală o stare alterată de conștiință sau un deficit de atenție. Atenția poate fi evaluată printr-un test simplu de numărare înainte – pacienții sunt rugați să repete șiruri de cifre din ce în ce mai lungi, începând cu două cifre; cu excepția cazurilor în care există probleme auditive sau bariere de limbaj, orice problemă apărută cu un șir de patru sau mai puține cifre este considerată un deficit de atenție. Delirul este în general neidentificat, în special la pacienții care prezintă o stare generală liniștită, hipoactivă.

O abordare eficientă din punctul de vedere al costului este ca anamneza și examinarea fizică să ghideze decizia realizării de teste suplimentare. Nu există un singur algoritm care să se potrivească pentru toți pacienții din cauza numărului mare de etiologii posibile, dar o abordare treptată este prezentată în Tabelul 17-2.

Managementul pacienților cu delir începe cu tratamentul factorilor declanșatori subiacenți (de exemplu, pacienților cu infecții sistemice ar trebui să li se administreze antibioticele potrivite, iar tulburările electrolitice să fie corectate în mod potrivit). Metode relativ simple de îngrijire de susținere pot fi foarte eficiente, cum ar fi reorientarea în mod frecvent realizată de către personal, păstrarea ciclului somn-veghe și încercarea, pe cât posibil, de simulare a mediului de acasă. Folosirea de substanțe medicamentoase pentru controlul pacientului nu face decât să amplifice delirul și nu ar trebui folosite decât pentru protejarea pacientului sau a personalului în caz de potențială amenințare; tratamentul folosit în general este cel cu medicamente antipsihotice în doze reduse.

## ■ COMA (VEZI TABELUL 17-3)

Pentru că starea de comă necesită atenție imediată, medicul trebuie să aibă o abordare organizată. Aproape toate cazurile de comă pot avea identificate ca sursă anomalii ale emisferelor cerebrale bilaterale sau activitate redusă a sistemului reticular de activare din trunchiul cerebral.

### Anamneză

Pacientul ar trebui trezit, dacă este posibil, și întrebat în ceea ce privește folosirea de insulină, narcotice, anticoagulante, alte medicamente eliberate cu rețetă, tendința de sinucidere, traumatisme recente, cefalee, epilepsie, probleme medicale semnificative și simptome care au precedat starea de comă. Martorii și membrii familiei ar trebui să fie chestionați, deseori la telefon. Un istoric de episoade de cefalee apărute brusc și urmate de pierderea cunoștinței sugerează hemoragii intracraniene; dacă anterior pacientul a prezentat vertij, greață, ataxie, pierderea sensibilității pe o parte a corpului, poate fi vorba de insuficiență bazilară; durerea toracică, palpitațiile și leșinul sugerează o cauză cardiovasculară.

**TABELUL 17-2 EVALUAREA PAS CU PAS A PACIENTULUI CU DELIR****Evaluarea inițială**

Anamneză cu atenție specială acordată medicației (inclusiv medicamente eliberate fără rețetă și suplimentele din plante)

Examinare fizică generală și neurologică

Hemoleucogramă completă

Testarea electroliților, incluzând calciu, magneziu, fosfor

Teste funcționale hepatice, inclusiv albumina

Teste funcționale renale

Primul nivel de evaluare mai departe în funcție de evaluarea inițială

Screening pentru infecții sistemice

Sumar de urină și urocultură

Radiografie toracică

Hemoculturi

Electrocardiogramă

Gaze arteriale sangvine

Screening toxicologic seric și/sau urinar (efectuat timpuriu la persoanele tinere)

Examinare imagistică cerebrală: RMN cu difuzie sau gadolinu (de preferat) sau CT

Suspiciune de infecție SNC: puncție lombară după examinarea imagistică a creierului

Suspiciune de etiologie legată de epilepsie: electroencefalogramă (EEG) (dacă suspiciunea este mare, se efectuează imediat)

Al doilea nivel de evaluare

Nivelurile vitaminelor: B<sub>12</sub>, acid folic, tiamină

Teste endocrinologice: hormonul de stimulare tiroidiană (TSH) și T<sub>4</sub> liber; cortizol

Amoniac seric

Viteza de sedimentare a hematiilor

Serologie autoimună: anticorpi antinucleari (ANA), nivelul complementului; p-ANCA, c-ANCA

Serologie pentru infecții: reagină plasmină rapidă (RPR); dacă există suspiciune înaltă, se fac teste serologice pentru infecții și infestații fungice; anticorpi antiHIV

Puncție lombară (dacă nu a fost efectuată încă)

RMN cerebral cu sau fără gadolinu (dacă nu a fost efectuată încă)

**Abrevieri:** c-ANCA, anticorpi citoplasmatici antineutrofili citoplasmatici; p-ANCA, anticorpi citoplasmatici antineutrofili perinucleari.

**Evaluarea imediată**

Problemele respiratorii și cardiovasculare acute ar trebui să fie abordate înainte de evaluarea neurologică. Ar trebui evaluate semnele vitale și inițiat tratamentul de susținere potrivit. Dacă etiologia comei nu este imediat evidentă ar trebui administrate tiamină, glucoză și naloxonă. Ar trebui recoltat sânge pentru



### TABELUL 17-3 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL COMEI

1. Afecțiuni care nu determină semne neurologice focale sau de lateralizare, de obicei cu funcții cerebrale normale: CT și conținutul celular al LCR sunt normale
  - a. Intoxicații: alcool, sedative, opiacee etc.
  - b. Tulburări metabolice: anoxia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, acidoză diabetică, hiperglicemie hiperosmolară necetozică, hipoglicemie, uremie, coma hepatică, hipercapneea, criza Addisoniană, hipo- și hipertiroidia, deficiența nutrițională profundă
  - c. Infecții sistemice severe: pneumonie, septicemie, febră tifoidă, malarie, sindrom Waterhouse-Friderichsen
  - d. Șocul de orice etiologie
  - e. Status postconvulsiv, status postepileptic, epilepsie subclinică
  - f. Encefalopatie hipertensivă, eclampsie
  - g. Hiper- și hipotermie severe
  - h. Contuzii
  - i. Hidrocefalie acută
2. Afecțiuni care determină iritație meningeală cu sau fără febră și cu exces de leucocite sau hematii în LCR, de obicei cu sau fără semne cerebrale sau de trunchi cerebral focale sau de lateralizare; CT sau RMN nu arată leziuni de masă
  - a. Hemoragie subarahnoidiană prin ruperea unui anevrism, malformație arteriovenoasă, traumatism
  - b. Meningită bacteriană acută
  - c. Encefalită virală
  - d. Altele: embolie grăsoasă, embolie colesterolică, meningită carcinomatoasă și limfomatoasă etc.
3. Afecțiuni care determină semne focale de trunchi cerebral sau cerebrale de lateralizare, cu sau fără modificări ale LCR; CT și RMN anormale
  - a. Hemoragie (ganglioni bazali, talamus) sau infarct (teritoriul arterei cerebrale mijlocii) la nivelul unei emisfere cerebrale, cu compresie secundară de trunchi cerebral
  - b. Infarct de trunchi cerebral cauzat de tromboza sau embolia arterei bazilare
  - c. Absces cerebral, empiem subdural
  - d. Hemoragie epidural și subdural, contuzie cerebrală
  - e. Tumoră cerebrală cu edem înconjurător
  - f. Hemoragie și infarct cerebelar sau pontin
  - g. Leziune cerebrală traumatică extinsă
  - h. Comă metabolică (vezi mai sus) cu leziune focală preexistentă
  - i. Alte afecțiuni: tromboză de venă corticală, encefalita herpetică, emboli cerebrali multipli din cauza endocarditei bacteriene, leucoencefalita hemoragică acută, encefalomielita acută diseminată (postinfecțioasă), purpură trombocitopenică trombocitotică, vasculita cerebrală, gliomatoza cerebrală, apoplexia pituitară, limfomul intravascular etc.

a se determina glicemia, electroliții, calciul și funcțiile renală (uree, creatinina) și hepatică (amoniu, transaminaze); testați, de asemenea, și pentru prezența de alcool sau alte toxine, și obțineți culturi în cazul în care este suspectată prezența unei infecții. La pacienții cu afecțiuni pulmonare sau acido-bazice este de ajutor analiza gazelor arteriale sangvine. Febra, în special cu prezența peteșilor, sugerează meningită. Examinarea LCR este esențială pentru diagnosticarea meningitei și a encefalitei; puncția lombară nu ar trebui amânată dacă există suspiciunea de meningită, dar ar trebui realizată mai întâi o scanare CT pentru a exclude o leziune de masă. Se poate începe tratamentul empiric cu antibiotice și glucocorticoizi pentru meningită până la obținerea rezultatelor testului LCR. Febra în combinație cu piele uscată sugerează șoc termic sau intoxicație cu anticolinergice. Hipotermia sugerează mixedem, intoxicație, septicemie, hipoglicemie sau expunere la temperatură scăzută. Hipertensiunea arterială considerabilă apare odată cu creșterea presiunii intracraniene și encefalopatia hipertensivă.

### Examinarea neurologică

Concentrați-vă pe a stabili care este nivelul funcțional cel mai bun al pacientului și pe identificarea de semne care permit stabilirea unui diagnostic. La pacientul comatos ar trebui evaluate funcțiile motorii și senzoriale prin testarea răspunsurilor reflexe la stimuli nocivi; notați cu atenție orice răspuns asimetric, care ar putea sugera o leziune focală. Miocloniile multifocale indică probabilitatea unei afecțiuni metabolice; contracțiile intermitente s-ar putea să fie singurele semne ale unei convulsii

### Responsivitate

Pentru a determina starea de sensibilitate și orice asimetrie a funcțiilor senzoriale sau motorii se aplică stimuli de intensitate graduală. Răspunsul motor poate fi voit sau reflex. Flexia spontană a coatelor cu extensia picioarelor, denumită *decorticare*, acompaniază leziuni severe ale emisferei contralaterale localizate deasupra mezencefalului. Rotația internă a brațelor cu extensia coatelor, a mâinilor și a picioarelor, denumită *decerebrare*, sugerează leziuni la nivelul mezencefalului sau al diencefalului. Aceste reflexe posturale apar în stări encefalopatie profunde.

### Semne pupilare

La pacienții în comă pupilele egale, rotunde și reactive exclud leziuni ale mezencefalului și sugerează o anomalie metabolică. Pupilele contractate apar în cazurile de supradoză (cu excepția meperidinei, când pupilele sunt medii ca dilatație), leziune pontină, hidrocefalie sau hemoragie la nivelul talamusului; răspunsul la tratamentul cu naloxonă și prezența mișcărilor oculare reflexe (de obicei intacte în cazul supradozei) pot face diferența între acestea. O dilatație unilaterală, de obicei ovală și slab reactivă a pupilelor este provocată de o leziune a mezencefalului sau compresie a celui de al treilea nerv cranian, așa cum se întâmplă în cazul hernierii transtentoriale. Pupile bilaterale dilatate, nereactive indică leziune bilaterală severă a mezencefalului, supradoză cu substanțe anticolinergice sau traumatisme oculare.

### Mișcări oculare

Se examinează mișcările oculare spontane și reflexe. Divergența orizontală intermitentă apare în stările de amețeală. Mișcări lente, orizontale, sugerează o afecțiune a ambelor emisfere. Deviația conjugată a ochilor într-o parte indică



afectarea punții lui Varolio de partea opusă sau o leziune în lobul frontal de aceeași parte („ochii privesc către leziunea emisferică și departe de leziunea trunchiului cerebral”). Un ochi abduct în repaus cu alterarea capacității ochiului de a reveni lateral indică o leziune la nivelul celui de-al șaselea nerv cranian (abducens), frecventă în creșterea presiunii intracraniene sau lezării pontine. Un ochi abduct în repaus, adeseori însoțit de dilatare pupilară areactivă și care nu poate fi addus complet indică disfuncția nervului al treilea cranian, de exemplu în hernierea transtentorială. Separarea verticală a axelor oculare (deviație oblică) rezultă în cazul unor leziuni pontine sau cerebeloase. Manevra „ochilor de păpușă” (reflexul oculocefalic) și inducerea mișcărilor oculare prin stimularea calorică (cu rece) a aparatului vestibular permit diagnosticarea paraliziei de nervi cranieni la pacienții care nu își mișcă în mod intenționat ochii. Manevra „ochilor de păpușă” se face prin observarea mișcărilor ochilor ca răspuns la rotația laterală a capului (nu se efectuează la pacienții cu posibile leziuni la nivelul gâtului); mișcările conjugate ale ochilor apar în lezarea ambelor emisfere cerebrale. La pacienții comatoși cu funcție intactă a trunchiului cerebral, ridicarea capului la 60° și irigarea cu apă rece a conductului auditiv extern produc deviația tonică a privirii de partea urechii irigate („energie rece”). La pacienții conștienți, cauzează nistagmus, vertij și greață.

### Tipare respiratorii

Tiparele respiratorii pot sugera localizarea leziunii neurologice. Respirația Cheyne-Stokes (periodică) apare în leziuni ale ambelor emisfere și este frecventă în encefalopatiile metabolice. Tiparele respiratorii compuse din dispnee sau alte tipuri de respirații neregulate indică o leziune la nivelul trunchiului cerebral inferior; acești pacienți necesită în general intubare și susținere prin ventilație asistată.

### Examinarea radiologică

Leziunile care determină creșterea presiunii intracraniene provoacă în general și pierderea stării de conștiență. Rezultatele CT-ului sau ale RMN-ului cerebral prezintă anomalii în caz de comă, dar s-ar putea să nu fie utile diagnosticului final; în timpul de așteptare al rezultatelor acestor teste nu trebuie amânat debutul tratamentelor adecvate. Pacienții cu probleme ale stării de conștiență din cauza presiunii intracraniene crescute pot avea o stare care se deteriorează rapid; pentru confirmarea prezenței efectului de masă și ghidarea decompresiei pe cale chirurgicală este necesară CT de urgență. La unii pacienți cu hemoragie subarahnoidiană CT poate apărea normală; diagnosticul se bazează în acest caz pe anamneză combinată cu prezența hematiilor sau xantocromie în LCR. Pentru determinarea accidentului vascular cerebral la nivelul arterelor bazilare ca etiologie a comei la pacienții cu semne de afectare a trunchiului cerebral s-ar putea să fie necesare realizarea CT, a RMN sau a angiografiei clasice. EEG este utilă în tulburările metabolice sau induse de medicamente, dar are rareori valoare diagnostică; excepțiile sunt cazurile de convulsii sau encefalită herpetică.

### ■ MOARTEA CEREBRALĂ

Moartea cerebrală apare ca urmare a încetării totale a funcțiilor cerebrale în vreme ce unele funcții somatice sunt menținute pe cale artificială, iar inima continuă să funcționeze. Este echivalentă din punct de vedere legal și etic cu moartea cardiorespiratorie. Pacientul nu răspunde la nicio formă de stimulare (distrugere corticală extinsă), reflexele de trunchi cerebral sunt absente (leziuni globale ale trunchiului cerebral) și este prezentă apneea completă (distrugerea bulbului

rahidian). Demonstrația apneei necesită ca  $P_{CO_2}$  să fie suficient de ridicată pentru a stimula respirația, în vreme ce  $P_{O_2}$  și presiunea arterială sunt menținute. EEG este izoelectrică. Absența reflexelor tendinoase profunde nu este necesară pentru că măduva spinării poate rămâne funcțională. Trebuie acordată îngrijire specială pentru a exclude toxicitatea medicamentoasă și hipotermia înainte de stabilirea diagnosticului de moarte cerebrală. Diagnosticul ar trebui stabilit doar dacă starea persistă pe o perioadă stabilită, în general 6-24 de ore..

Pentru mai multe informații, vezi Josephson S. A., Miller B. L.: Confusion and Delirium, cap. 25, p.196, în HPIM-18, și Ropper A. H.: Coma, cap. 274, p. 2247, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 18

### Accidentul vascular cerebral

Accidentul vascular cerebral (AVC) se caracterizează prin debutul brusc al unui deficit neurologic din cauza unui mecanism vascular: 85% dintre AVC sunt ischemice; 15% sunt hemoragii primare [subarahnoidiene (Cap. 19) și intraparenchimatoase]. Un deficit ischemic care se rezolvă rapid este denumit *atac ischemic tranzitoriu* (AIT); în general, limita folosită ca delimitare între AIT și AVC, indiferent dacă a apărut sau nu un nou infarct, este de 24 de ore, deși majoritatea AIT durează între 5 și 15 minute. Noi definiții propuse recent clasifică toate infarctele creierului ca AVC indiferent de durata simptomelor. AVC este principala cauză a handicapurilor neurologice la adulți; anual se produc în SUA 200 000 de decese. Se pot face multe lucruri pentru limitarea morbidității și a mortalității prin prevenție și intervenție acută.

#### FIZIOPATOLOGIE

Accidentul vascular cerebral ischemic este cel mai frecvent cauzat de ocluzia embolică a vaselor cerebrale de calibru mare; sursa embolilor este reprezentată de leziuni la nivelul cordului, al arcului aortic sau al altor locații arteriale, cum ar fi carotida. Leziuni ischemice mici, profunde sunt cel mai des legate de boala intrinsecă a vaselor mici (accident vascular lacunar). Accidentele vasculare cu volum redus sunt întâlnite în stenoza proximală severă și colaterale inadecvate provocate de episoade hipotensive sistemice. Hemoragiile sunt cel mai frecvent cauzate de rupturi ale unui anevrism sau ale vaselor mici din țesutul cerebral. Variabilitatea în recuperarea post-AVC este influențată de vasele colaterale, presiunea arterială, locul specific și mecanismul de ocluzie a vasului; dacă circulația sângelui este restaurată înainte de moartea celulară semnificativă, s-ar putea ca pacientul să prezinte doar simptome trecătoare, de exemplu un AIT.

#### MANIFESTĂRI CLINICE

##### AVC ischemic

Debutul abrupt și dramatic al simptomelor neurologice este tipic pentru accidentul vascular cerebral ischemic. Se poate ca pacientul să nu solicite ajutor medical pentru că rareori resimte durere și s-ar putea să nu poată aprecia



că ceva este în neregulă (*anosognosia*). Simptomele reflectă teritoriul vascular implicat (Tabelul 18-1). Orbirea unilaterală trecătoare (*amaurosis fugax*) este o formă specifică de AIT cauzat de ischemia retinei; pacienții descriu o umbră care se lasă asupra câmpului vizual.

**TABELUL 18-1 LOCALIZAREA ANATOMICĂ ÎN CAZUL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL**

**Semne și simptome**

**Emisfera cerebrală, aspect lateral (a. cerebrală mediană)**

Hemipareză

Deficit hemisenzorial

Afazie motorie (Broca) – vorbire ezitantă cu dificultăți în găsirea cuvintelor, dar păstrarea înțelegerii

Afazie senzorială (Wernicke) – anomie, probleme de înțelegere, vorbire în jargon

Neatenție unilaterală, apraxie

Hemianopie omonimă sau anopie în cadranul inferior

Privire fixă cu ochii deviați către partea cu leziunea

**Emisfera cerebrală, aspect medial (a. cerebrală anterioară)**

Paralizia membrului inferior, cu sau fără paralizia brațului

Pierdere senzorială corticală la nivelul piciorului

Reflexe de apucare și de supt

Incontinență urinară

Apraxia mersului

**Emisfera cerebrală, aspect posterior (a. cerebrală posterioară)**

Hemianopie omonimă

Orbire corticală

Deficit de memorie

Pierdere senzorială densă, durere spontană, disestezie, coreoatetoză

**Trunchi cerebral, mezencefal (a. cerebrală posterioară)**

Paralizia perechii a treia de nervi cranieni și hemiplegie controlaterală

Paralizie/pareză a mișcării verticale oculare

Nistagmus convergent, dezorientare

**Trunchi cerebral, joncțiune pontomedulară (a. bazilară)**

Paralizie facială

Pareza mișcării de abducție a ochiului

Pareza privirii conjugate

Deficit senzorial hemifacial

Sindromul Horner

**TABELUL 18-1 LOCALIZAREA ANATOMICĂ ÎN CAZUL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL (CONTINUARE)****Trunchi cerebral, joncțiune pontomedulară (a. bazilară)**

Diminuarea durerii și a sensibilității termice pe jumătate din corp (+/- la nivelul feței)

Ataxie

**Trunchi cerebral, măduva laterală (a. vertebrală)**

Vertij, nistagmus

Sindromul Horner (mioză, ptoză, reducerea transpirației)

Ataxie, cădere pe partea cu leziunea

Diminuarea durerii și a sensibilității termice pe jumătate din corp (+/- la nivelul feței)

**Sindroame lacunare (accident vascular al vaselor mici)**

Cele mai frecvente sunt:

- Hemipareză motorie pură a feței, a brațului și a piciorului (capsula internă sau puntea lui Varolio).
- Accident vascular cerebral pur senzorial (talamus ventral).
- Hemipareză ataxică (punte sau capsula internă).
- Disartrie – mâini stângace (punte sau genunchiul capsulei interne).

**Hemoragie intracraniană**

În unele cazuri apar vărsături și amețeala, iar în aproximativ jumătate dintre cazuri apare cefaleea. Semnele și simptomele nu se rezumă la un singur teritoriu vascular. Etiologiile sunt diverse, dar cea legată de hipertensiune este cel mai frecvent întâlnită (Tabelul 18-2). Hemoragiile hipertensive apar, în general, în următoarele locații:

- Putamen: semipareză controlaterală, adeseori cu hemianopie omonimă.
- Talamus: hemipareză cu deficit senzorial proeminent.
- Puntea lui Varolio: tetraplegie, pupile punctiforme, afectarea mișcărilor oculare orizontale.
- Cerebel: dureri de cap, vărsături, mers ataxic.

Un deficit neurologic care evoluează treptat pe parcursul a 5-30 de minute sugerează hemoragie intracerebrală.

**TRATAMENT Accidentul vascular cerebral**

Principiile managementului sunt prezentate în Fig. 18-1. AVC trebuie să fie diferențiat de afecțiuni care au aproape aceleași manifestări, incluzând convulsiile, migrena, tumorile și afecțiunile metabolice.

- Imagistică. După stabilizarea inițială, o CT fără substanță de contrast este necesară pentru diferențierea cazurilor ischemice de cele hemoragice. În cazul atacurilor ischemice extinse, anomaliile CT sunt în general evidente în primele câteva ore, dar infarctele mici pot fi dificil de vizualizat la CT. Angiografia CT sau RMN (CTA/RMA) și perfuzia

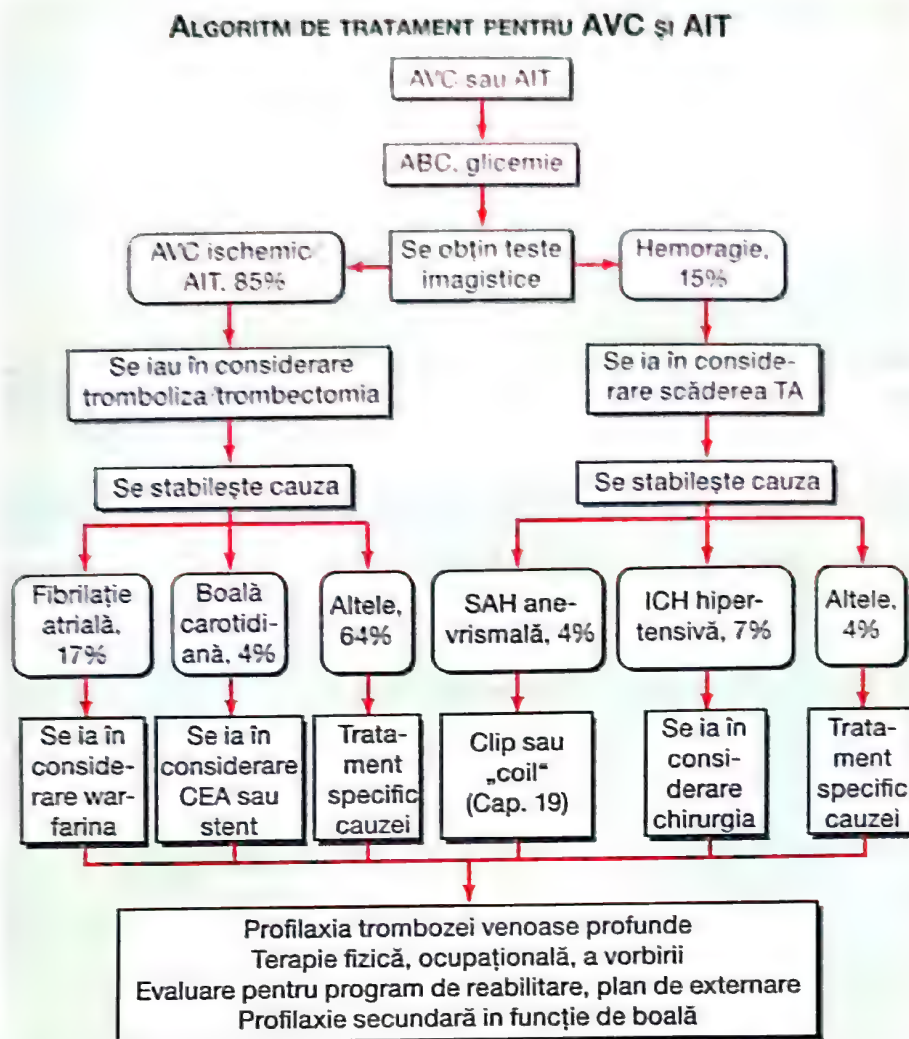


**TABELUL 18-2 CAUZELE HEMORAGIEI INTRACRANIENE**

Cauză	Localizare	Observații
Traumatism cranian	Intraparenchimos: lobi frontali, lob temporal anterior, subarahnoidian	Lezare prin lovitură și contraclovitură în timpul decelerării cerebrale
Hemoragie hipertensivă	Putamen, globus pallidus, talamus, emisfera cerebelară, puntea lui Varolio	Hipertensiunea cronică produce hemoragie la nivelul vaselor mici (aproximativ 100 $\mu$ m) din averse regiuni
Transformarea unui infarct ischemic anterior	Ganglioni bazali, regiunile subcorticale, la nivel lobar	Apar în 1-6% dintre AVC ischemice, cu predilecție pentru infarctele emisferice extinse
Tumora cerebrală metastatică	La nivel lobar	Cancer pulmonar, coriocarcinom, melanom, carcinom celular renal, tiroidian, mixom atrial
Coagulopatie	Oriunde	Cauză rară; asociată adesea cu AVC anterior sau o anomalie vasculară subiacentă
Droguri	Lobar, subarahnoidian	Cacaină, amfetamină, fenilpropanolamină
Malformație arteriovenoasă	Lobar, intraventricular, subarahnoidian	Riscul de sângerare este de aproximativ 2-4% pe an
Anevriasm	Subarahnoidian, intraparenchimos, rareori subdural	Forme micotice și nemicotice de anevriasm
Angiopatie amiloidiană	Lobar	Boală degenerativă a vaselor intracraniene; legată de boala Alzheimer, rară la pacienții cu vârstă < 60 de ani
Angiom cavernos	Intraparenchimos	Angioame cavernoase multiple legate de mutații ale genelor <i>KRIT1</i> , <i>CCM2</i> și <i>PDCD10</i>
Fistulă arteriovenoasă durală	Lobar, subarahnoidian	Produce sângerare prin hipertensiune venoasă
Teleangiectazii capilare	De obicei mezencefalul	Cauză rară de hemoragie

cerebrală RMN pot fi de ajutor pentru identificarea ocluziilor vasculare și a țesuturilor aflate sub risc de infarct. RMN cu difuzie ponderată are o sensibilitate ridicată pentru identificarea AVC ischemic, chiar și la minute după debut.

**AVC ISCHEMIC ACUT** Tratamentul destinat rezolvării sau reducerii infarctului tisular includ: (1) terapie de susținere medicală, (2) tehnici de tromboliză și endovasculare, (3) agenți antitrombotici, (4) anticoagulare și (5) neuroprotecție.



**FIGURA 18-1** Tratamentul medical al AVC și al AIT. Căsuțele rotunde sunt diagnostice, iar în cele dreptunghiulare, intervențiile. Numerele reprezintă procente dintre toate AVC. ABC, căi aeriene, respirație, circulație; AIT, accident vascular ischemic tranzitor; AVC, accident vascular cerebral; CEA, endarterectomie carotidiană; „clip or coil”, clampare sau embolizare; ICH, hemoragie intracerebrală, SAH, hemoragie subarahnoidiană; TA, tensiune arterială.

**TRATAMENT DE SUSTINERE MEDICALĂ** Se optimizează perfuzia în penumbra ischemică ce înconjoară infarctul.

- Tensiunea arterială nu ar trebui să fie niciodată redusă în mod precipitat (exacerbează ischemia subiacentă) și doar în cele mai extreme situații ar trebui să fie realizată scăderea treptată (de exemplu, hipertensiune malignă cu TA > 220/120 mmHg sau, dacă se plănuiește realizarea trombolizei, TA > 185/110 mmHg).
- Volumul intravascular ar trebui menținut cu lichide izotone din vreme ce restricția volumului este rareori de ajutor. Tratamentul osmotic cu manitol s-ar putea să fie necesar pentru a controla edemul în infarctele de dimensiuni mari, dar volumul izotonic trebuie să fie înlocuit pentru evitarea hipovolemiei.
- În infarctul cerebelar (sau hemoragia), poate apărea deteriorarea rapidă prin compresia trunchiului cerebral și hidrocefalie, necesitând intervenție neurochirurgicală.



**TROMBOLIZA ȘI TEHNICILE ENDOVASCULARE**

- Deficitele ischemice cu o durată până în trei ore, fără hemoragie demonstrată la CT, pot beneficia în urma terapiei trombolitice cu activator tisular de plasminogen recombinant (Tabel 18-3) administrat i.v.
- Bazându-se pe date recente, rtPA i.v. Este folosit în unele centre de tratament pentru deficite cu durată de 3-4,5 ore, dar nu este încă aprobat în SUA și Canada.

**TABELUL 18-3 ADMINISTRAREA I.V. A ACTIVATORULUI TISULAR DE PLASMINOGEN RECOMBINANT (RTPA) PENTRU AVC ISCHEMIC ACUT<sup>a</sup>**

Indicație	Contraindicație
Diagnostic clinic al AVC	TA susținută > 185/110 mmHg
Debutul simptomelor în momentul administrării medicamentului ≤ 3 ore	Trombocite < 100 000; Ht < 25%; glicemie < 50 sau > 400 mg/dL
CT nu arată hemoragie sau edem al > 1/3 din teritoriul ACM	Utilizarea heparinei în maxim 48 de ore și TPT prelungit sau INR crescut
Vârsta ≥ 18 ani	Ameliorare rapidă a simptomelor
Consimțământul pacientului sau al aparținătorului	AVC anterior sau traumatism cranian în urmă cu maxim 3 luni; hemoragie intracraniană anterioară
	Intervenție chirurgicală majoră în urmă cu maxim 14 zile
	Simptome de AVC minor
	Hemoragie GI cu maxim 21 de zile în urmă
	Infarct miocardic recent
	Coma sau stupor

**Administrarea de rtPA**

Acces intravenos cu 2 linii periferice i.v. (se evită plasarea de linie arterială sau centrală).

Se verifică eligibilitatea pentru rtPA.

Se administrează 0,9 mg/kg corp i.v. (maxim 90 mg) cu 10% din doza totală în bolus, urmat de administrarea restului din doza totală într-o oră.

Se măsoară frecvent tensiunea arterială.

Nu se administrează alt antitrombotic în următoarele 24 de ore.

În cazul deteriorării statusului neurologic sau al TA necontrolabile, se oprește perfuzia, se administrează crioprecipitat și se efectuează de urgență o altă examinare imagistică.

Se evită cateterizarea uretrală pentru ≥ 2 ore.

<sup>a</sup> Vezi prospectul de la Activase (activatorul plasminogenului tisular) pentru lista completă a contraindicațiilor și dozaj.

**Abrevieri:** ACM, artera cerebrală mediană; Ht, hematocrit; INR, raport normalizat internațional; TA, tensiune arterială; TPT, timp parțial de tromboplastină.

- AVC ischemice cauzate de ocluzia vaselor intracraniene de calibru mare au ca rezultat valori crescute de morbiditate și mortalitate; pacienții cu astfel de ocluzii s-ar putea să beneficieze de tromboliză intraarterială (durată < 6 ore) sau embolectomie (durată < 8 ore) administrate în momentul unei angiograme cerebrale efectuată de urgență în centre specializate.

#### AGENȚI ANTITROMBOCITARI

- Aspirina (până la 325 mg/zi) este sigură și are beneficii mici, dar certe în atacul cerebral ischemic acut.

#### ANTICOAGULANTE

- Studiile nu susțin folosirea heparinei sau a altor anticoagulate în mod acut la pacienții cu accident vascular cerebral acut.

#### NEUROPROTECȚIE

- Hipotermia este eficientă în cazurile de comă ca urmare a stopului cardiac, dar nu a fost studiată în mod adecvat la pacienții cu accident vascular cerebral. Alți agenți de neuroprotecție nu au arătat beneficii în testele umane în pofida rezultatelor pomițătoare în testele pe animale

#### CENTRELE DE ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ȘI REABILITARE

- Îngrijirea pacienților în centre specializate în accidente vasculare cerebrale competente și serviciile de reabilitare îmbunătățește rezultatul neurologic și reduce mortalitatea.

#### HEMORAGIE INTRACEREBRALĂ ACUTĂ

- CT craniană fără contrast confirmă diagnosticul.
- Identificarea rapidă și corectarea oricărei coagulopatii.
- Aproape 50% dintre pacienți decedează; prognosticul este determinat de volumul și localizarea hematomului.
- În general, pacienții cu stare de stupeoare sau comă sunt tratați prezumtiv pentru hipertensiune intracraniană. S-ar putea să fie necesar tratamentul pentru edem și efectul de masă cu agenți osmotici; corticosteroizii nu sunt de ajutor.
- Trebuie efectuat un consult neurochirurgical pentru posibila necesitate de evacuare de urgență a hematomului cerebelar; în alte locații, datele nu susțin intervenția chirurgicală.

### ■ EVALUARE: DETERMINAREA CAUZEI ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL

Deși managementul inițial al atacului cerebral ischemic acut sau AIT nu depinde de etiologie, stabilirea cauzei este esențială pentru a reduce riscul reapariției (Tabelul 18-4); o atenție deosebită ar trebui să fie acordată fibriliației atriale și arterosclerozei carotidiene pentru că aceste etiologii au strategii de prevenție secundară cu eficacitate dovedită. Aproape 30% dintre accidentele vasculare cerebrale rămân neexplicate în ciuda evaluării extinse.

Examinarea clinică ar trebui să se concentreze pe sistemul vascular periferic și cervical. Testele de rutină includ radiografia toracică și ECG, analiza urinei, hemoleucograma/trombocite, electroliții, glicemia, VSH, profilul lipidic, TP, TPT și testele serologice pentru sifilis. Dacă se suspicionează o stare de hipercoagulabilitate, este indicată testarea suplimentară a coagulării.

Evaluarea imagistică trebuie să includă RMN cerebral (în comparație cu CT, are o sensibilitate crescută pentru infarctele minore ale cortexului și ale



**TABELUL 18-4 CAUZELE ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC****Cauze comune****Tromboza**

AVC lacunar (vase mici)

Tromboza vaselor mari

Deshidratare

**Ocluzie embolică**

Arteră-la-arteră

Bifurcația carotidiană

Arcul aortic

Disecția arterială

**Cardioembolic**

Fibrilația atrială

Trombus mural

Infarctul miocardic

Cardiomiopatia dilatativă

Leziuni valvulare

Stenoza mitrală

Valve mecanice

Endocardita bacteriană

Embolie paradoxală

Defect de sept atrial

Foramen ovale permeabil

Anevrism septal atrial

Contrast eco spontan

**Cauze rare****Tulburări de hipercoagulabilitate**

Deficiență de proteină C reactivă

Deficiență de proteină S

Deficiență de antitrombină III

Sindrom antifosfolipidic

Mutația factorului V Leiden<sup>a</sup>Mutația protrombinei G20210<sup>a</sup>

Malignități sistemice

Siclemia

β-talasemia

Policitemia vera

Lupusul eritematos sistemic

Homocisteinemia

Purpura trombocitopenică idiopatică

Coagularea intravasculară diseminată

Disproteinemii

Sindromul nefrotic

Boala inflamatorie intestinală

Anticoncepționale orale

**Tromboza sinusului venos<sup>b</sup>****Displazia fibromusculară****Vasculite**

Vasculite sistemice [PAN, granulomatoza cu poliangeită (Wegener), boala Takayashu, arterita cu celule gigantice]

Vasculite primitive SNC

Meningite (sifilis, tuberculoză, fungice, bacteriene, zoster)

**Cardiogenice**

Calcificări ale valvei mitrale

Mixomul atrial

Tumori intracardiace

Endocardita marantică

Endocardita Libman-Sacks

Hemoragia subarahnoidiană cu vasospasm

Droguri: cocaină, amfetamine

Boala Moyamoya

Eclampsia

<sup>a</sup> Determină mai ales tromboză de sinus venos.<sup>b</sup> Se poate asocia cu orice tulburare de hipercoagulare.**Abrevieri:** PAN, panarterita nodoasă; SNC, sistem nervos central.

trunchiului cerebral); angiografia-RMN sau -CT (evaluează permeabilitatea vaselor intracraniene, a carotidei extracraniene și a vaselor vertebrale); testele carotidiene neinvazive (studii „duplex”, care combină imagistica cu ultrasunete ale vaselor, cu evaluarea Doppler a caracteristicilor fluxului sangvin) sau angiografie cerebrală („standardul de aur” pentru evaluarea bolii vasculare intracraniene sau extracraniene). În cazul suspectării unei surse cardiogenice, sunt indicate ecocardiograma cu atenție la șunturile dreapta-stânga și testul Holter pe 24 de ore sau monitorizare pe termen lung a evenimentelor cardiace.

## ■ PROFILAXIA PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ A ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL

### Factori de risc

Ateroscleroza este o boală sistemică ce afectează arterele din întregul corp. Factori multipli incluzând hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hiperlipidemia și antecedentele familiale influențează riscul apariției accidentului vascular cerebral (Tabelul 18-5). Factorii de risc cardioembolici includ: fibrilația atrială, IM, valvulopatiile cardiace și cardiomiopatia. Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt, de asemenea, factori de risc specifici pentru AVC lacunar și hemoragia intraparenchimatousă. Fumatul este un factor de risc potent pentru toate mecanismele vasculare ale AVC. *Identificarea factorilor de risc modificabili și intervențiile profilactice de reducere a riscului sunt probabil cele mai bune abordări față de accidentul vascular cerebral.*

**TABELUL 18-5 FACTORI DE RISC PENTRU ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL**

Factor de risc	Risc relativ	Reducerea riscului relativ prin tratament	Număr necesar pentru tratament <sup>a</sup>	
			Profilaxie primară	Profilaxie secundară
Hipertensiune arterială	2-5	38%	100-300	50-100
Fibrilație atrială	1,8-2,9	Warfarină 68% Aspirină 21%	20-83	13
Diabet zaharat	1,8-6	Fără efect demonstrat		
Fumat	1,8	50% la un an, risc bazal la 5 ani după stoparea fumatului		
Hiperlipidemie	1,8-2,6	16-30%	560	230
Stenoză carotidiană asimptomatică	2,0	53%	85	N/A
Stenoză carotidiană simptomatică (70-99%)		65% la doi ani	N/A	12
Stenoză carotidiană simptomatică (50-69%)		29% la 5 ani	N/A	77

<sup>a</sup> Numărul necesar pentru tratament cu scopul de a preveni un AVC anual. Nu este luată în considerare profilaxia altor evenimente cardiovasculare.

Abrevieri: N/A, nu se aplică.



**TABELUL 18-6 RECOMANDĂRI PENTRU PROFILAXIA ANTITROMBOTICĂ ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ**

Scorul CHADS2 <sup>a</sup>	Recomandări
0	Aspirină sau fără antitrombotic
1	Aspirină sau warfarină INR 2,5
>1	Warfarină INR 2,5

<sup>a</sup> Scorul CHADS2 se calculează astfel: 1 punct pentru vârstă > 75 de ani, 1 punct pentru hipertensiune arterială, 1 punct pentru insuficiență cardiac congestivă, 1 punct pentru diabet zaharat și 2 puncte pentru accident vascular cerebral sau AIT; suma punctelor reprezintă scorul CHADS2.

**Sursă:** modificat după D. E. Singer și colab.: Chest 133:546S, 2008; cu permisiune.

### Agenții antitrombotici

Agenții de antiagregare trombocitară pot preveni evenimentele aterotrombotice inclusiv AIT și accidental vascular cerebral, prin inhibarea formării agregatelor trombocitare intraarteriale. Aspirina (50-325 mg/zi) inhibă tromboxanul A<sub>2</sub>, o prostaglandină vasoconstrictoare și agregantă plachetară. Aspirina, clopidogrelul (blochează receptorul ADP al trombocitelor) și combinația de aspirină cu dipiridamol cu eliberare îndelungată (inhibă captarea adenozinei de trombocite) sunt agenții antitrombotici cel mai frecvent folosiți. În general, agenții antitrombotici reduc apariția de noi AVC cu 25-30%. Fiecare pacient care a suferit un accident cerebral aterotrombotic sau AIT și nu are contraindicații ar trebui să ia în mod regulat un agent antitrombotic pentru că riscul mediu anual al apariției unui alt atac este de 8-10%. Alegerea între aspirină, clopidogrel sau dipiridamol plus aspirină trebuie să țină seama de faptul că ultima variantă este mai eficientă decât aspirina, dar implică un cost mai ridicat.

### Accidentul vascular embolic

La pacienții cu fibrilație atrială, alegerea profilaxiei cu un anticoagulant sau cu aspirină este determinată de vârstă și factorii de risc; prezența oricărui factor de risc înclină balanța în favoarea anticoagulantului (Tabelul 18-6).

### Terapia cu anticoagulanți în cazul accidentului vascular cerebral necardiogenic

Datele obținute până în momentul de față nu susțin folosirea pe termen lung a warfarinei pentru prevenirea accidentului vascular cerebral aterotrombotic în cazurile de boală extra- sau intracraniană cerebrovasculară.

### Revascularizarea carotidiană

Endarterectomia carotidiană este benefică pentru mulți pacienți cu *stenoză carotidiană simptomatică* severă (> 70%); reducerea relativă a riscului apariției este de aproximativ 65%. Cu toate acestea, dacă rata preoperatorie este mai mare de 6% pentru oricare chirurg, se pierde orice beneficiu. Stenturile endovasculare sunt o opțiune de urgență; rămâne controversa legată de cine ar trebui să primească stenturi sau să fie supus unei endarterectomii. Rezultatele chirurgicale la pacienții cu *stenoză carotidiană asimptomatică* sunt mai puțin clare, iar terapia pentru reducerea factorilor de risc arterosclerotici este mai puțin detaliată, iar terapia medicală pentru reducerea factorilor de risc arterosclerotici plus medicația antitrombotică este în general recomandată pentru acest grup

Pentru mai multe informații, vezi Smith W. S., English J. D., Johnston S. C.: Cerebrovascular Diseases, cap., 370, p. 3270, în HPIM-182.

## CAPITOLUL 19

### Hemoragia subarahnoidiană

Cu excepția traumatismelor craniene, cea mai frecventă cauză a hemoragiilor subarahnoidiene (HSA) este ruptura unui anevrism intracranial (sacular); alte etiologii includ hemoragiile ca urmare a unei malformații vasculare (malformație arteriovenoasă sau fistulă arteriovenoasă durală), anevrism infecțios (micotic) și extinderea în spațiul subarahnoidian de la o hemoragie intracerebrală primitivă. Aproximativ 2% din populație are un anevrism ascuns, și anual se întâlnesc 25 000-30 000 de cazuri de ruptură de anevrism care provoacă HSA în SUA; riscul de rupere a anevrismelor mai mici de 10 mm este de 0,1% pe an; pentru anevrismele nerupte, riscul morbidității chirurgicale depășește cu mult acest procent.

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

La debut apare o durere de cap bruscă, severă, frecvent însoțită de pierderea trecătoare a stării de conștiință; vărsăturile sunt frecvent întâlnite. Hemoragia poate afecta țesutul cerebral adiacent și produce deficite neurologice focale. O paralizie progresivă a nervului trei, care de obicei implică pupila, împreună cu cefalee sugerează un anevrism la nivelul arterei comunicante posterioare. Pe lângă manifestările grave, anevrismele pot prezenta rupturi mici, cu scurgeri de sânge în spațiul subarahnoidian (hemoragii santinelă). Manifestarea clinică inițială a HSA poate fi clasificată folosind scale prestabilite (**Tabelul 19-1**); prognoza pentru un rezultat pozitiv se diminuează pe măsură ce avem de a face cu un grad mai ridicat.

#### ■ EVALUAREA ÎNIȚIALĂ

- CT fără contrast este testul inițial preferat și de obicei demonstrează prezența hemoragiei dacă este realizat în maxim 72 de ore de la eveniment. PL este necesară pentru diagnosticul unei potențiale HSA dacă CT nu este concludentă; xantocromia lichidului cefalorahidian este realizată în primele 6-12 ore de la ruptură și durează 1-4 săptămâni.
- Angiografia cerebrală este necesară pentru localizarea și definirea detaliilor anatomice ale anevrismului, și pentru a determina dacă există anevrisme nerupte; angiografia ar trebui realizată cât mai curând posibil după ce se stabilește diagnosticul de HSA.
- Electrocardiograma poate arăta modificări ale segmentului ST și ale undei T similare cu cele din ischemia cardiacă; sunt cauzate de catecolaminele circulante și descărcările excesive la nivelul neuronilor simpatici. Poate apărea o cardiomiopatie reversibilă care poate produce șoc sau insuficiență cardiacă congestivă.
- Ar trebui obținute studii ale coagulării și numărul de trombocite, cu efectuarea corecției rapide dacă este demonstrată prezența HSA.



**TABELUL 19-1 SCALE DE CLASIFICARE PENTRU HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ**

GRAD	SCARA HUNT-HESS	SCALA Federației Mondiale a Societăților Neurochirurgicale (WFNS)
		Un scor GCS <sup>a</sup> de 15, fără deficiente motorii
1	Cefalee moderată, status mintal normal, fără manifestări legate de nervii cranieni sau motorii	Scor GCS 13-14, fără deficiente motorii
2	Cefalee severă, status mintal normal, poate exista un deficit al nervilor craniali	Scor GCS 13-14, cu deficiente motorii
3	Somnolență, confuzie, poate fi prezent un deficit nervos cranial sau motor moderat	Scor GCS 7-12, cu sau fără deficiente motorii
4	Stupoare, deficit motor moderat până la sever, poate prezenta postură reflexă intermitentă	Scor GCS 3-6, cu sau fără deficiente motorii
5	Comă, postură reflexă sau flacciditate	

<sup>a</sup> Scala de comă Glasgow, vezi Tabelul 20-2.

## TRATAMENT

### Hemoragia subarahnoidiană

#### REPARAREA ANEVRISMULUI

- Repararea timpurie a anevrismului previne recidiva acestuia.
- Studiul Internațional al Anevrișmului Subarahnoidian (ISAT) a demonstrat o îmbunătățire a rezultatelor cu terapie endovasculară în comparație cu intervenția chirurgicală; cu toate acestea, unele cazuri de anevrism au o morfologie care nu se pretează pentru tratament endovascular și, de aceea, intervenția chirurgicală rămâne totuși o alternativă viabilă de tratament pentru anumiți pacienți.

#### TRATAMENTUL MEDICAL

- Se urmăresc cu atenție electroliții și osmolaritatea serică; hiponatremia („pierdere cerebrală de sare”) apare frecvent la câteva zile după HSA; se suplimentează sarea pe cale orală plus ser fiziologic sau soluție salină hipertonică i.v. pentru compensarea pierderilor renale.
- Medicamentele anticonvulsivante pot fi folosite până când anevrismul este tratat, deși majoritatea specialiștilor recomandă terapia aceasta doar pentru cei la care convulsiile au apărut deja.
- Tensiunea arterială trebuie controlată cu atenție, în același timp fiind păstrat fluxul cerebral de sânge, pentru a reduce riscul reapariției unei rupturi până la repararea anevrismului.
- Toți pacienții ar trebui să folosească ciorapi de compresie pentru prevenirea embolismului pulmonar; administrarea de heparină nefracționată pentru profilaxia trombozei venoase profunde poate fi inițiată imediat după tratamentul endovascular și în câteva zile după craniotomie și reparația chirurgicală

### HIDROCEFALIA

- Cazurile severe de hidrocefalie necesită inserția de urgență a unui cateter ventricular pentru drenajul extern al LCR; unii pacienți necesită inserția unui șunt permanent.
- Deteriorarea stării unui pacient cu HSA în primele ore sau zile impune repetarea CT pentru evaluarea dimensiunii ventriculilor cerebrali.

### VASOSPASMUL

- Reprezintă principala cauză a mortalității și a morbidității după ruptura inițială; poate apărea până în ziua a patra și continua până în ziua a 14-a, având ca rezultat ischemie și, posibil, un accident vascular cerebral.
- Tratamentul medical cu nimodipină – un antagonist al canalelor de calciu (60mg p.o. la 4 ore) poate îmbunătăți rezultatul, probabil mai degrabă prin prevenirea leziunilor ischemice decât prin reducerea riscului de vasospasm.
- Perfuzia cerebrală poate fi îmbunătățită în vasospasmul simptomatic prin creșterea presiunii arteriale medii cu agenți vasopresori cum ar fi fenilefrina sau norepinefrina, și volumul intravascular poate fi extins cu cristaloid, măbind debitul cardiac și reducând vâscozitatea sangvină prin scăderea hematocritului; această așa-numită terapie „tripu-H” (hipertensiune, hemodiluție și hipervolemie) este folosită pe scară largă.
- Dacă vasospasmul simptomatic persistă în pofida terapiei medicale optime, pot fi eficiente vasodilatatoare intra-arteriale și angioplastia vaselor cerebrale.

Pentru mai multe informații, vezi Hemphill J. C. III, Smith W. S. și Gress D. R.: Neurologic Critical Care, Including Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Subarachnoid Hemorrhage, cap 275, pag. 2254, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 20

### Presiunea intracraniană crescută și traumatismele craniene

#### PRESIUNEA INTRACRANIANĂ CRESCUTĂ

Un volum limitat de extrașesut, sânge, LCR sau edem în plus poate fi adăugat conținutului intracranian fără a crește presiunea intracraniană (PIC). Deteriorarea stării clinice sau moartea pot urma creșterii PIC care modifică localizarea conținutului intracranian, deformează centrele vitale ale trunchiului cerebral sau compromit perfuzia cerebrală. Presiunea de perfuzie cerebrală (PPC), definită ca presiunea arterială medie (PAM) minus PIC, este forța principală pentru circulația în patul capilar al creierului; reducerea PPC este un mecanism fundamental al leziunilor craniene ischemice secundare și reprezintă



o urgență care necesită atenție imediată. În general, PIC ar trebui menținută la  $< 20$  mmHg, iar PPC la cel puțin 60 mmHg.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

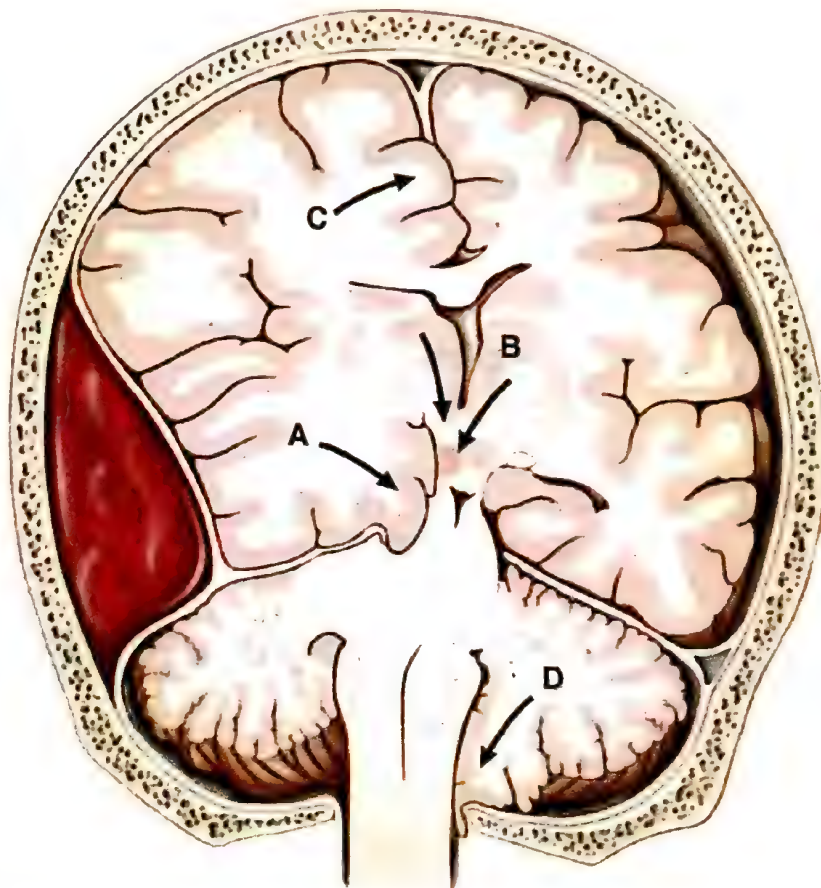
PIC crescută poate apărea într-o gamă largă de afecțiuni inclusiv traumisme caniene, hemoragii intracerebrale, hemoragii subarahnoidiene (HSA) cu hidrocefalie, și insuficiență hepatică fulminantă.

Simptomele PIC includ: amețeli, cefalee (în special o durere constantă care se agravează la trezire), greață, vărsături, diplopie și vedere încetoșată. Sunt frecvent întâlnite papiledeumul și paralizia perechii șase de nervi cranieni. Dacă nu este controlată pot apărea hipoperfuzie cerebrală, dilatare pupilară, comă, deficite neurologice focale, respirație anormală, hipertensiune arterială sistemică și bradicardie.

Leziunile de masă care provoacă PIC afectează, de asemenea, și anatomia cerebelului și a diencefalului, ducând la apariția stării de stupeoare și instalarea comei. Țesutul cerebral este împins de către masă în structurile intracraniene fixe și în spații care în mod normal nu sunt ocupate. Leziunile de masă în fosa posterioară, care inițial pot să provoace ataxie, rigiditatea gâtului și greață, sunt în special periculoase pentru că pot comprima structuri vitale din trunchiul cerebral și hidrocefalie obstructivă.

Sindroamele de herniere (Fig. 20-1) includ:

- *Uncal*: lobul temporal medial deplasat prin tentorium, comprimând pe cel de al treilea nerv cranian și împingând pedunculul cerebral în tentorium, determinând dilatație pupilară ipsilaterală, semipareză contralaterală și compresia arterei cerebrale posterioare.



**FIGURE 20-1** Tipuri de herniere cerebrală. **A.** uncală; **B.** centrală; **C.** transfalcială; **D.** foraminală.

- *Central*: deplasare în jos a talamusului prin tentorium; pupilele miotice și amețeala sunt simptome timpurii.
- *Transfalcial*: girusul cingulat deplasat sub falx cerebri, determinând compresia arterei cerebrale anterioare.
- *Foraminal*: deplasarea amigdalelor cerebrale în foramen magnum, provocând compresia bulbului și stopul respirator

#### TRATAMENT Presiune intracraniană crescută

- Diferite intervenții pot scădea PIC, iar ideal selecția tratamentului va avea la bază mecanismul subiacent responsabil pentru PIC crescută (Tabelul 20-1).
- În cazul hidrocefaliei, principala cauză a PCI crescută este deranjul defectuos al LCR; în acest caz, drenajul ventricular al LCR este probabil să fie suficient.

**TABELUL 20-1 ABORDAREA ÎN ETAPE A PRESIUNII INTRACRANIENE CRESCUTE\***

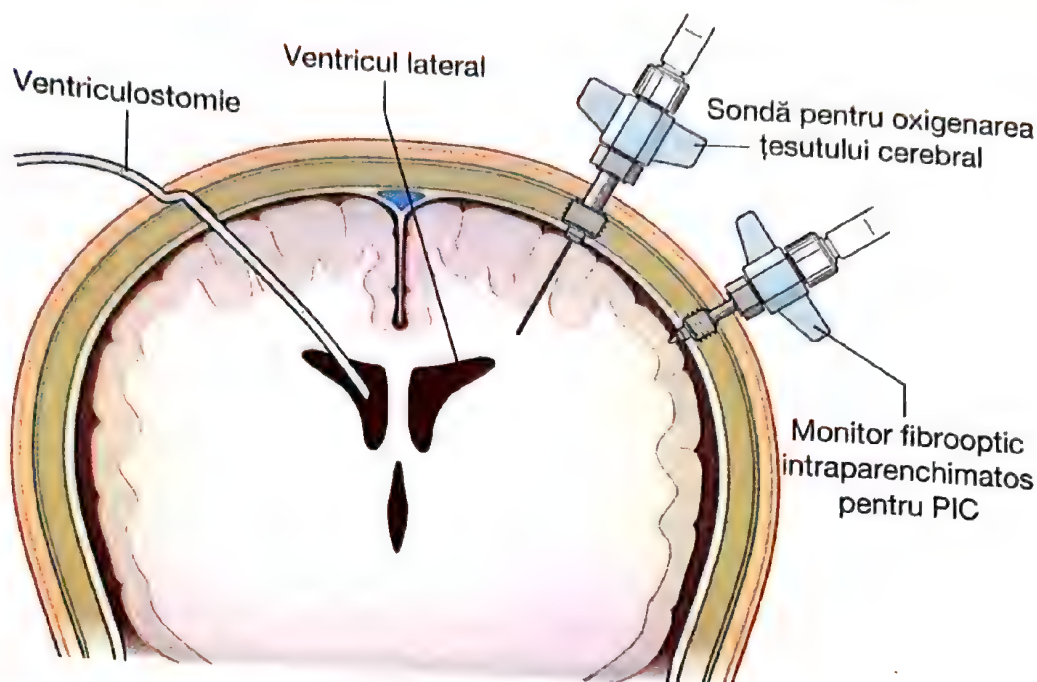
Inserați monitorul PIC – obiectivele generale ale ventriculostomiei versus dispozitiv parenchimatous: menținerea PIC < 20 mmHg și PPC ≥ 60 mmHg pentru PIC > 20-25 mmHg timp de >5 minute:

1. Se drenează LCR prin ventriculostomie (dacă aceasta a fost realizată).
2. Se înalță capul patului; capul este poziționat pe linia mediană.
3. Osmoterapie – manitol 25-100 g la 4 ore în funcție de necesități (se menține osmolaritatea serului < 320 mmHg) sau soluție salină hipertonică (bolus de 30 mL, 23,4% NaCl).
4. Corticosteroizi – dexametazonă 4 mg la 6 ore, pentru edem vasogenic cauzat de o tumoră, abces (nu se administrează corticosteroizi în traumatismele craniene, accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic).
5. Sedare (de exemplu, morfină, propofol sau midazolam); se adaugă paralizia neuromusculară dacă este necesar (pacientul va necesita intubare endotraheală și respirația artificială din acel moment, dacă nu s-au efectuat anterior).
6. Hiperventilare – la  $P_{aCO_2}$  30-35 mmHg.
7. Terapie presoare – fenilefrină, dopamină sau norepinefrină pentru menținerea PAM adecvate pentru a asigura PPC ≥ 60 mmHg (se menține euvolemia pentru minimalizarea efectelor sistemice dăunătoare ale presorilor).
8. Se iau în considerație terapii de nivelul 2 pentru PIC refractară crescută.
  - a. Doze mari de barbiturice („comă pentobarb“).
  - b. Hiperventilare agresivă până la o valoare a  $P_{aCO_2}$  < 30 mmHg.
  - c. Hipotermie.
  - d. Hemisectomie.

\* Pe parcursul întregului algoritm de tratament pentru PIC, se ia în considerare repetarea CT pentru a identifica leziunile de masă care pot fi evacuate pe cale chirurgicală.

Abrevieri: PPC, presiune de perfuzie cerebrală; LCR, lichid cefalorahidian; PAM presiune arterială medie;  $P_{aCO_2}$ , presiune arterială parțială a dioxidului de carbon.





**FIGURA 20-2** Monitorizarea presiunii intracraniene și a oxigenării țesutului cerebral. O ventriculostomie permite drenajul lichidului cefalorahidian pentru tratarea presiunii intracraniene crescute. Monitoarele fibrooptice pentru PIC și oxigenare a țesutului cerebral sunt de obicei fixate prin intermediul unor șuruburi craniene. Sondele pentru fluxul sanguin cerebral și microdializă (nu sunt prezentate aici) pot fi fixate într-o manieră similară cu cea pentru oxigen.

- Dacă edemul citotoxic este cauza, ca în cazul unui traumatism cranian sau accident vascular cerebral, se administrează diuretice osmotice cum ar fi manitol sau soluție salină hipotonică ca un prim pas de tratament.
- PIC crescută poate provoca ischemia tisulară; vasodilatația rezultată poate duce la un ciclu de ischemie agravantă. Paradoxal, administrarea de agenți vasopresori pentru creșterea PAM poate să reducă PIC prin creșterea perfuziei; de aceea, hipertensiunea ar trebui tratată cu atenție, sau chiar de loc.
- Trebuie restricționat aportul de apă liberă.
- Febra ar trebui tratată cu agresivitate.
- Hiperventilarea este cel mai bine folosită pentru perioade scurte de timp până când se poate institui un tratament definitiv.
- Monitorizarea PIC este o unealtă importantă pentru ghidarea deciziilor medicale și chirurgicale la unii pacienți cu edem cerebral (Fig. 20-2).

După stabilizare și inițierea tratamentului descris mai sus, se efectuează CT (sau, dacă este fezabil, un RMN) este realizată pentru a determina cauza PIC crescute. Este câteodată necesară o intervenție chirurgicală de urgență pentru realizarea decompresiei intracraniene în cazul accidentului vascular cerebelar cu edem, al tumorilor accesibile chirurgical sau al hemoragiilor epidurale.

## TRAUMATISMUL CRANIAN

Anual se produc în SUA aproximativ 10 milioane de traumatisme craniene, dintre care 20% sunt suficient de grave pentru a afecta creierul.

**TABELUL 20-2** SCALA GLASGOW DE COMĂ PENTRU TRAUMATISMELE CRANIENE

Deschiderea ochilor (E)		Răspuns verbal (V)	
Spontană	4	Orientat	5
La voce puternică	3	Confuz, dezorientat	4
La durere	2	Cuvinte nepotrivite	3
Absentă	1	Sunete neinteligibile	2
		Absent	1
Cel mai bun răspuns motor (M)			
Îndeplinește	6		
Localizează	5		
Retrage (flexie)	4		
Postură anormală de flexie	3		
Postură de extensie	2		
Absent	1		

**Notă:** scorul Glasgow = E + V + M. Pacienții cu un scor de 3 sau 4 au 85% șanse de a muri sau de a rămâne într-o stare vegetativă, în vreme ce un scor mai mare de 11 indică doar o șansă de 5-10% de moarte sau stare vegetativă și 85% șanse de prezență a unei dizabilități moderate sau bună recuperare. Valori intermediare ale scorului se corelează cu șanse proporționale de recuperare.

## MANIFESTĂRI CLINICE

Traumatismele craniene pot provoca pierderea imediată a stării de conștiență. Dacă este trecătoare și acompaniată de o scurtă perioadă de amnezie, accidentul este denumit *contuzie*. Alterarea prelungită a stării de conștiență poate fi cauzată de un hematom parenchimos, subdural sau epidural, sau de forfecarea difuză a axonilor în substanța albă. Fractura de craniu trebuie suspectată la pacienții cu rinoree, hemotimpan și echimoze periorbitale sau mastoidiene. Scala Glasgow (Tabelul 20-2) se folosește pentru gradarea severității leziunii.

### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Traumatismele craniene

Personalul medical care îngrijește pacientul cu traumatism cranian ar trebui să aibă în vedere următoarele:

- Traumatismele coloanei vertebrale acompaniază frecvent traumele capului și trebuie să fie îngrijite pentru a preveni compresia măduvei spinării din cauza instabilității coloanei vertebrale.
- Intoxicația este frecvent asociată leziunii traumatice a creierului; atunci când este posibil, ar trebui să fie realizate teste pentru droguri și alcool.
- Leziunile sistemice de însoțire, inclusiv ruptura organelor abdominale, pot produce colaps vascular sau insuficiență respiratorie care necesită atenție imediată.

**CONTUZIILE MINORE** Pacientul cu o leziune craniană minoră care este alert și atent după o scurtă perioadă de pierdere a stării de conștiență (< un minut) s-ar putea să prezinte cefalee, amețeli, senzație de leșin, greață, un singur episod de vărsături, dificultăți de concentrare sau o ușoară neclaritate în vedere. Astfel de pacienți au suferit în general o contuzie și se poate aștepta



**TABELUL 20-3 MANAGEMENTUL CONTUZIILOR ÎN SPORT****Gravitatea contuziei**

Gradul 1: stare de confuzie trecătoare, fără pierderea conștienței, toate simptomele dispar în 15 minute.

Gradul 2: stare de confuzie trecătoare, fără pierderea conștienței, dar simptomele sau anomaliiile statusului mintal nu dispar după 15 minute.

Gradul 3: pierderea stării de conștiență de orice grad, fie timp de secunde, fie prelungită (minute).

**Evaluarea pe teren****1. Testarea statusului mintal**

a. Orientare – timp, loc, persoană, circumstanțe.

b. Concentrare – numărătoare inversă, lunile anului în ordine inversă.

c. Memorie – numele echipei, detaliile meciului, evenimente recente, reamintirea a trei cuvinte și obiecte la momentul 0 și apoi la 5 minute după traumatism.

2. Aducerea arătătorului la nas cu ochii deschiși și închiși.

3. Simetria și reacția pupilară.

4. Mersul în tandem și semnul Romberg.

5. Teste fizice – sprint de 50 de metri, 5 flotări, 5 genuflexiuni, 5 îndoiri de genunchi (aparitia amețelii, a cefaleei sau a altor simptome este anormală).

**Ghid de management**

Gradul 1: scoateți pacientul din joc. Examinați-l imediat și la intervale de 5 minute. Poate să se întoarcă în joc dacă toate simptomele dispar în mai puțin de 15 minute. O a doua contuzie de gradul 1 îl elimină pe jucător timp de o săptămână, întoarcerea la activitate realizându-se doar după evaluarea statusului neurologic în condiții normale și la efort.

Gradul 2: scoateți pacientul din joc, nu poate relua activitatea sportivă timp de cel puțin o săptămână. Examinați-l la intervale frecvente pe marginea terenului. A doua zi se va realiza un examen neurologic formal. Dacă durerea de cap sau alte simptome persistă pentru o săptămână sau mai mult, este indicată realizarea CT-ului sau a RMN-ului. După o săptămână completă fără simptome, repetați evaluarea neurologică în condiții normale și în condiții de efort înainte de a da permisiunea revenirii la joc. O a doua contuzie de gradul 2 îl elimină pe jucător timp de cel puțin două săptămâni de la rezolvarea completă a simptomelor în repaus sau la efort fizic. Dacă testele imagistice arată anomalii, sportivul nu va mai participa la activități sportive pentru restul sezonului la joc.

Gradul 3: transportați pacientul la spitalul de urgență dacă este încă inconștient sau sunt prezente simptome îngrijorătoare; este indicată imobilizarea coloanei cervicale. Examenul neurologic și, atunci când este indicat, CT sau RMN vor ghida managementul ulterior. Internarea este indicată când sunt prezente semne patologice sau dacă statusul mintal rămâne anormal. Dacă rezultatele sunt normale în momentul evaluării medicale inițiale, sportivul poate fi externat, dar sunt indicate examene zilnice la domiciliu. În cazul unei contuzii de gradul 3 de scurtă durată (pierderea stării de conștiență pentru câteva secunde), sportivul nu va participa la activități sportive timp de o săptămână, iar în cazul unei pierderi prelungite a stării de conștiență, pentru două săptămâni după rezolvarea simptomelor. În cazul unei contuzii de gradul 3 secundare, sportivul nu va participa la activități sportive timp de o lună după rezolvarea simptomelor. Orice anomalie la CT sau RMN ar trebui să aibă ca rezultat încetarea sezonului pentru atlet și ar trebui descurajată întoarcerea ulterioară la sport.

*Sursă:* modificat din Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *The American Academy of Neurology Practice Handbook. The American Academy of Neurology*, St. Paul, MN, 1997.

să aibă o scurtă perioadă amnezică. După mai multe ore de observație, acești pacienți pot fi acompaniați acasă și ținuți sub observație timp de o zi de către familie sau prieteni. Cefaleea severă persistentă și vărsăturile repetate sunt în general benigne dacă examenul neurologic rămâne normal, dar în astfel de situații ar trebui realizate examene radiologice și se justifică spitalizarea.

Timpul necesar pentru reluarea sporturilor de contact depinde de severitatea contuziei și examinare; această abordare de bun simț nu este gestionată de date adecvate (**Tabelul 20-3**).

Vârsta înaintată, două sau mai multe episoade de vărsături, > 30 de minute de amnezie retrogradă sau anterogradă persistentă, convulsii și intoxicații concomitente cu alcool sau droguri sunt indicatori sensibili (dar nu specifici) ai hemoragiei intracraniene care justifică un examen CT; este potrivit să fiți mai liberal în realizarea CT la copii.

**LEZIUNI CU SEVERITATE INTERMEDIARĂ** Pacienții necomatoși, dar care prezintă o stare de confuzie persistentă, modificări de comportament, stare de alertă subnormală, amețeli extreme sau semne neurologice de focar (de exemplu, hemipareză) ar trebui spitalizați și supuși unei CT, care va arăta în cele mai multe cazuri o contuzie cerebrală sau un hematom subdural. Pacienții cu leziuni intermediare ca gravitate necesită observație medicală pentru detectarea amețelilor, a disfuncției respiratorii, a dilatării pupilare sau a altor modificări ale examenului neurologic. Anomaliile de atenție, intelect, spontaneitate și memorie tind să revină la normal la săptămâni sau luni după traumatism, deși unele deficite cognitive pot fi persistente.

**LEZIUNI SEVERE** Pacienții care sunt în comă din momentul producerii traumatismului necesită atenție neurologică imediată și adeseori resuscitare. După intubare (având grijă să se evite deformarea coloanei vertebrale), se testează profunzimea comei, mărimea și reactivitatea pupilelor, mișcările membrelor și semnul Babinski. Imediat ce starea funcțiilor vitale permite și au fost obținute radiografii și CT, pacientul trebuie internat în secția de terapie intensivă. CT poate fi normală la pacienții aflați în comă care au leziuni axonale de forfecare la nivelul materiei albe cerebrale.

Identificarea unui hematom epidural sau subdural sau a unei hemoragii intracerebrale masive necesită intervenție chirurgicală pentru decompresie la pacienții care prezintă semne de potențială recuperare. Tratamentul ulterior este cel mai bine ghidat de măsurarea directă a PIC. S-a recomandat folosirea anticonvulsivantelor în mod profilactic, dar datele care să susțină acest tratament sunt limitate.

Pentru mai multe informații, vezi Hemphill J. C., Smith W. S., Gress D. R.: *Neurologic Critical Care, Including Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Subarachnoid Hemorrhage*, cap. 275, p. 2254; Ropper A. H.: *Concussion and Other Head Injuries*, cap. 378, p. 3377; și Ropper A. H.: *Coma*, cap. 274, p. 2247, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 21

### Compresia măduvei spinării

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Compresia măduvei spinării

Simptomele inițiale, durerile focale de gât sau spate, pot evolua mai multe zile sau săptămâni. Acestea sunt urmate de diverse combinații de parestezii, pierderea sensibilității, debilitate motorie și tulburări sfincteriene, care evoluează pe parcursul a câtorva ore până la câteva zile. Leziunile parțiale pot implica selectiv unul sau mai multe sisteme și pot fi limitate la una dintre părțile măduvei. În cazurile severe sau acute, poate fi prezentă areflexia ca urmare a șocului spinal, dar hiperreflexia survine pe parcursul a câtorva zile până la săptămâni. În cazul leziunilor toracice, poate fi prezent un nivel senzorial la durere la nivelul trunchiului, indicând localizarea leziunii pe măduvă la acel nivel dermatomal.

La oricare pacient care prezintă simptome ale afectării măduvei spinării, prima prioritate este excluderea unei compresii tratabile prin leziune de masă. Compresia este mai probabil să fie precedată de semne de avertizare cum ar fi durere de gât sau spate, tulburări vezicale și simptome senzoriale înainte de dezvoltarea slăbiciunii; etiologiile necompresive, cum ar fi infarctul și hemoragiile, sunt mai probabil să producă mielopatie fără simptome în antecedente.

RMN-ul cu gadoliniu, focalizat pe nivelul suspectat clinic, este procedura inițială de diagnostic. (CT-mielografia poate fi de ajutor la pacienții care au contraindicații în ceea ce privește RMN-ul.) Este deseori folositor să se vizualizeze întreaga coloană vertebrală pentru a se detecta leziuni silențioase adiționale. Etiologiile infecțioase, spre deosebire de tumori, depășesc adeseori spațiul discal, implicând și corpurile vertebrale adiacente.

#### ■ COMPRESIA NEOPLAZICĂ A MĂDUVEI SPINĂRII

Aceasta apare la 3-5% dintre pacienții cu cancer; tumora epidurală poate fi manifestarea inițială a cazurilor de malignitate. Majoritatea neoplasmelor sunt epidurale la origine și apar ca rezultat al metastazei în oasele vertebrale adiacente. Aproape orice tumoră malignă poate metastaza în măduva spinării, neoplasmele pulmonare, de sân, prostată, rinichi, limfoamele și discrazia plasmocitelor fiind în special frecvente. Măduva toracică este cel mai des implicată; excepțiile includ tumorile prostatice și ovariene, care implică preferențial segmentele lombare și sacrale prin extinderea prin venele din spațiul epidural anterior. Cele mai frecvente simptome sunt durerea de spate localizată și sensibilitatea, urmate de simptome de afectare neurologică. Atunci când un astfel de diagnostic este suspectat se recomandă un examen RMN de urgență; la maxim 40% dintre pacienții cu compresie neoplazică a măduvei la un anumit nivel se descoperă boală epidurală asimptomatică în altă parte, așa că întreaga coloană ar trebui vizualizată. Radiografia clasică va arăta aproximativ 15-20% dintre leziunile metastatice vertebrale.

## TRATAMENT

## Compresia neoplazică a măduvei spinării

- Corticosteroizii pentru a reduce edemul (dexametazonă, până la 40 mg zilnic) pot fi administrați înainte de intervențiile imagistice dacă suspiciunea clinică este ridicată, și continuată în doze mai reduse până la finalizarea radioterapiei (în general 3 000 cGy administrați în 15 fracțiuni zilnice).
- Intervențiile chirurgicale timpurii, fie decompresie prin laminectomie sau rezecția de corp vertebral, ar trebui luate în considerare deoarece studii clinice recente au demonstrat că intervențiile chirurgicale urmate de radioterapie sunt mai eficiente decât radioterapia de sine stătătoare pentru pacienții cu o singură zonă a măduvei spinării afectată de compresia unei tumori extradurale.
- Timpul este esențial în tratament; deficitul motorii fixe (paraplegia sau tetraplegia) odată instalate pentru mai mult de 12 ore, în general nu se mai îmbunătățesc și peste 48 de ore prognosticul de recuperare motorie substanțială este slab.
- Este necesară o biopsie dacă nu există istoric de malignizare; un simplu set de teste sistemice care include teste imagistice ale toracelui, mamografie, măsurarea antigenului specific de prostată (PSA) și CT abdominală poate ajuta la stabilirea diagnosticului.

## ■ ABCESUL EPIDURAL SPINAL

Manifestările clinice sunt reprezentate de triada: durere, febră și slăbiciune progresivă a membrilor. Durerea este aproape întotdeauna prezentă, fie la nivelul coloanei sau într-un model radicular. Durata durerii înainte de prezentarea la medic este în general mai scurtă de două săptămâni, dar poate fi și de câteva luni sau mai mult. În general, febra este prezentă asociată cu hiperleucocitoză, VSH și proteină C-reactivă crescute. Factorii de risc includ un status imun deficitar (diabet zaharat, infecție cu HIV, insuficiență renală, alcoolism, malignitate), abuzul de droguri intravenoase și infecții ale pielii sau ale altor țesuturi moi. Majoritatea cazurilor sunt cauzate de *Staphylococcus aureus*; alte cauze importante includ bacili Gram-negativi, *Streptococcus*, anaerobi, fungi și tuberculoza (morbil lui Pott).

RMN localizează abcesul. Puncția lombară (PL) este necesară doar dacă prezența encefalopatiei sau a altor semne clinice ridică problema unei meningite asociate, o caracteristică prezentă în mai puțin de 25% dintre cazuri. Nivelul la care se realizează PL ar trebui planificat astfel încât să minimizeze riscul meningitei din cauza trecerii acului prin țesutul infectat.

## TRATAMENT

## Abcesul epidural spinal

- Laminectomia decompresivă cu debridare trebuie combinată cu tratament cu antibiotice pe termen lung.
- Evacuarea chirurgicală este puțin probabil să amelioreze deficitul cu o durată de mai multe zile.
- Antibioticele cu spectru larg ar trebui administrate empiric înainte de intervenția chirurgicală și apoi modificate pe baza rezultatelor culturilor și continuate pentru cel puțin 4 săptămâni.
- Cu diagnostic și tratament prompt, până la două treimi dintre pacienți înregistrează o recuperare semnificativă.



### ■ HEMATOMUL EPIDURAL SPINAL

Hemoragiile în spațiul epidural (sau subdural) cauzează durere acută focală sau radiculară urmată de diverse semne de afectare a măduvei spinării. Tratamentul anticoagulant, traumatismele, tumorile sau discrazia sangvină sunt afecțiuni predispozante; rareori este vorba de complicații ale PL sau ale anesteziei epidurale. Tratamentul este reprezentat de terapia promptă a oricărei afecțiuni subiacente care provoacă hemoragia și decompresia chirurgicală.

Pentru mai multe informații, vezi Guclap R. și Dutcher J.: *Oncologic Emergencies*, cap 276, p. 2266, și Hause S. L. și Ropper A. H.: *Diseases of the Spinal Cord*, cap. 377, p. 3366; în HPIM-18.

## CAPITOLUL 22

### Encefalopatia hipoxică-ischemică

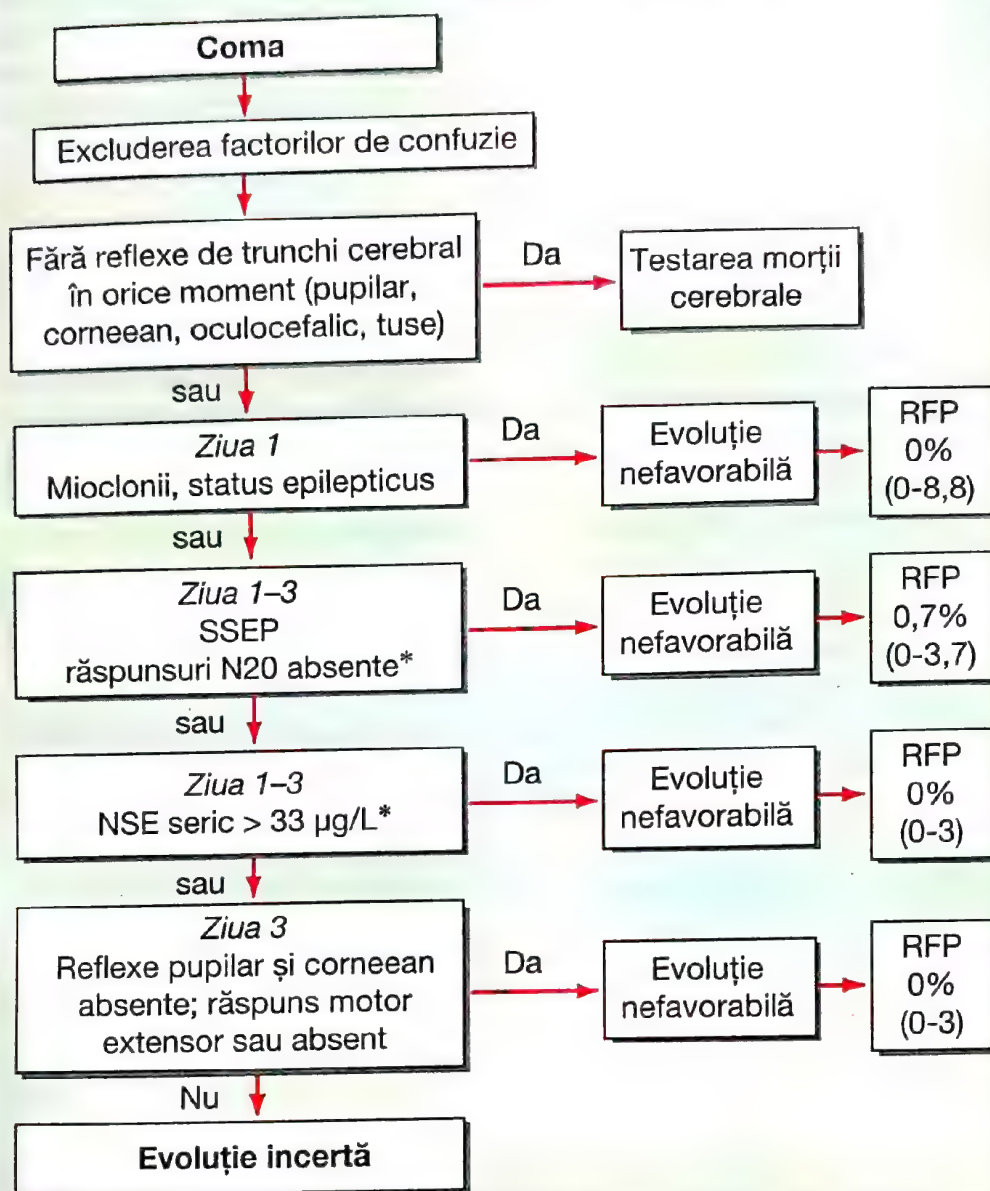
Encefalopatia hipoxică-ischemică apare ca rezultat al lipsei furnizării oxigenului la creier din cauza hipotensiunii arteriale sau a unei insuficiențe respiratorii. Cele mai frecvente cauze sunt: IM, stopul cardiac, șocul, asfixia, paralizia respiratorie și intoxicația cu monoxid de carbon sau cianuri. În unele circumstanțe, hipoxia poate fi predominantă. Intoxicația cu monoxid de carbon și cianuri este numită *hipoxie histotoxică*, deoarece aceste substanțe determină o deteriorare directă a lanțului respirator.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Grade moderate de hipoxie pură (de exemplu, la altitudini ridicate) provoacă afectarea gândirii, scăderea atenției, lipsa coordonării motorii și, în unele cazuri, euforie. Cu toate acestea, în cazul hipoxi-ischemiei, așa cum apare într-un stop cardiac, pierderea stării de conștiență se petrece în câteva secunde. Dacă circulația este restabilită în 3-5 minute, poate avea loc o recuperare completă, dar în cazul perioadelor mai îndelungate poate apărea afectarea cerebrală permanentă. S-ar putea să fie dificil de judecat gravitatea exactă a hipoxi-ischemiei, iar unii pacienți au o recuperare aproape completă chiar după 8-10 minute de ischemie globală. Diferența dintre hipoxia pură și hipoxi-ischemie este importantă, deoarece un  $P_{aO_2}$  scăzut până la 2,7 kPa (20 mmHg) poate fi bine tolerat dacă se dezvoltă treptat și presiunea arterială normală este menținută, dar scurte perioade de circulație cerebrală foarte redusă sau absentă pot avea ca rezultat leziuni permanente.

Examinarea clinică în diferite momente după un anumit episod (în special pacienți cu stop cardiac) ajută la evaluarea prognosticului (Fig. 22-1). Prognosticul este mai bun pentru pacienții cu funcțiile trunchiului cerebral intacte, așa cum se evidențiază prin răspuns pupilar la lumină normal, reflex oculocefalic („ochi de păpușă”) și reflexe oculovestibular (caloric) și corneean intacte. Absența acestor reflexe și pupile permanent dilatate care nu reacționează la lumină sunt semne ale unui prognostic grav. Un prognostic la fel de sumbru este relevat și de absența reflexului pupilar la lumină sau absența răspunsului

## ALGORITM PROGNOSTIC AL EVOLUȚIEI



**FIGURA 22-1** Prognosticul evoluției la pacienții comatoșicare supraviețuiesc unei resuscitări cardiopulmonare. Numerele dintre paranteze sunt interval de încredere 95%. Factorii de confuzie include: utilizarea de sedative sau agenți de blocare neuromusculară, terapia prin hipotermie, insuficiența de organ sau șocul. Testele marcate cu asterisc (\*) pot să nu fie disponibile la timp și de o manieră standardizată. SSEP, potențiale evocate somatosenzitive; NSE, enolază specific-neuronală; RFP, rată fals-positivă. [După E.F.M. Wijdicks și colab.: *Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review)*. *Neurology* 67:203, 2006; cu permisiune.]

motor la durere în ziua a treia după leziune. Absența bilaterală a potențialelor evocate somatosenzitive (SSEP) în primele câteva zile exprimă de asemenea un prognostic rezervat, la fel cum o face și nivelul foarte ridicat al enolazei neuron-specifice (NSE) în ser ( $>33$  micrograme/L). Utilitatea SSEP și a NSE este însă limitată: dificultatea de a obține rezultatele într-un timp util, necesitatea interpretării de către un expert (SSEP) și lipsa unei standardizări (NSE). Nu se cunoaște încă dacă administrarea unei hipotermii moderate după stopul cardiac va modifica utilitatea acestor factori de predicție clinici și electrofiziologici.



Consecințele pe termen lung includ: comă sau stare vegetativă persistentă, demență, agnozie vizuală, parkinsonism, coreoatetoză, ataxie, mioclonii, convulsii și o stare de amnezie. Un fenomen mai puțin obișnuit este encefalopatia postanoxică întârziată în care pacienții par a realiza o recuperare inițială urmată de recidivă cu o evoluție progresivă caracterizată de o demielinizare extinsă care poate fi observată prin examene imagistice.

#### **TRATAMENT**      Encefalopatia hipoxică-ischemică

- Tratamentul inițial este direcționat către restabilirea funcției cardio-respiratorii normale. Acest lucru include asigurarea respirației, a unei oxigenări și ventilări adecvate, și restaurarea perfuziei cerebrale, fie prin resuscitarea cardiopulmonară, administrarea de lichide, substanțe hipertensive sau stimulare cardiacă.
- Hipotermia moderată (33°C) inițiată cât mai curând posibil și continuată pentru 12-24 de ore poate îmbunătăți rezultatul tratamentului la pacienții care rămân în comă după stopul cardiac, având la bază studiile la pacienți al căror ritm inițial era în principal fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară fără puls. Potențialele complicații includ: coagulopatii și creștere a riscului de infecții.
- Anticonvulsivele nu sunt în mod normal administrate profilactic, dar ar putea fi folosite pentru a controla convulsiile.
- Miocloniile posthipoxice pot fi controlate cu clonazepam (1,5-10 mg/zi) sau valproat (300-1 200 mg/zi) în mai multe doze egale.
- Status epilepticus mioclonic apărut în 24 de ore de la episodul de hipoxi-ischemie evocă un prognostic slab, chiar când convulsiile sunt sub control.
- Intoxicația severă cu monoxid de carbon poate fi tratată cu oxigen hiperbaric.

Pentru mai multe informații, vezi Hemphill J. C. III, Smith W. S., Gress D. R.: Neurologic Critical Care, Including Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Subarachnoid Hemorrhage, cap. 275., p. 2254, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 23

### Status epilepticus

Status epilepticus este definit ca starea de convulsii continue sau convulsii discrete repetitive cu alterarea stării de conștiență în perioadele interictale. Durata convulsiilor potrivită pentru această definiție este în mod tradițional de 15-30 de minute. O definiție mai practică este aceea de orice situație care necesită folosirea acută de medicamente anticonvulsivante; se ia în considerare status epilepticus convulsiv generalizat (GCSE) atunci când convulsiile durează mai mult de 5 minute.

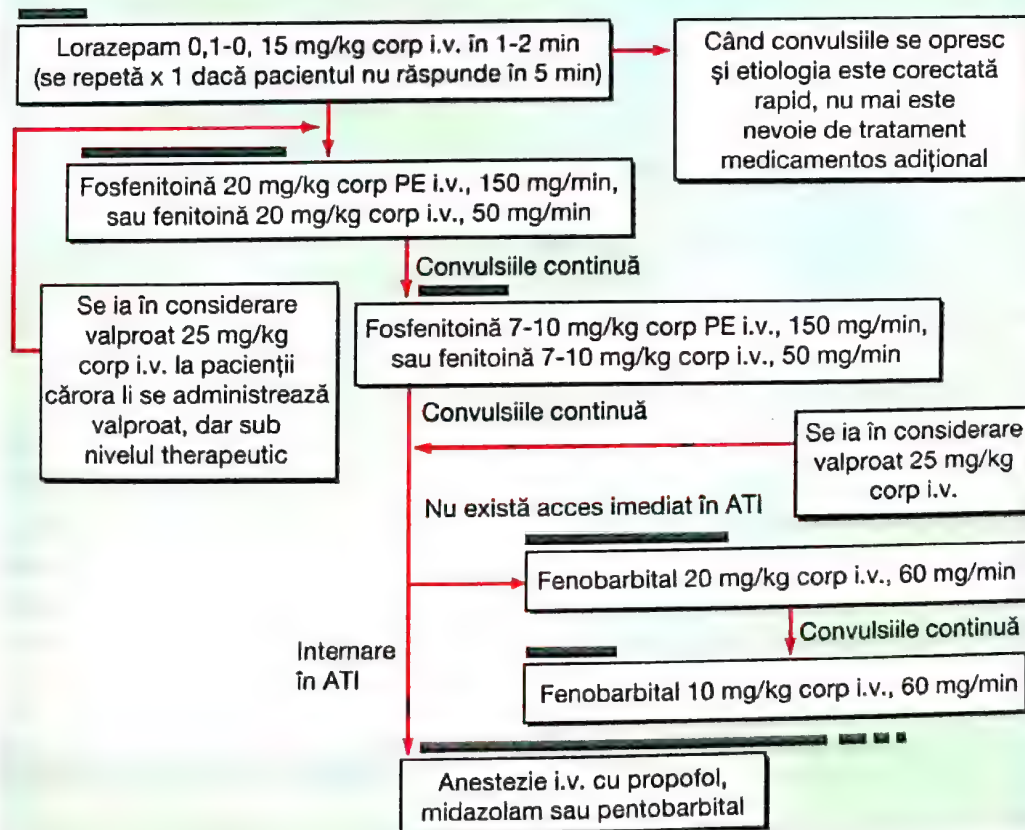
## CARACTERISTICI CLINICE

Status epilepticus are multe subtipuri: GCSE (de exemplu, convulsii electrografice generalizate, persistente, comă și mișcări tonico-clonice), și status epilepticus nonconvulsiv (de exemplu, absențe persistente sau convulsii focale, confuzie sau conștiență parțial alterată și anomalii motorii minime). GCSE este evident atunci sunt prezente convulsii clare, dar după 30-45 de minute de convulsii neîntrerupte, semnele ar putea deveni din ce în ce mai subtile (mișcări clonice ușoare ale degetelor; mișcări fine, rapide ale ochilor; sau episoade paroxistice de tahicardie, dilatare pupilară și hipertensiune arterială). EEG poate fi singura metodă de diagnostic în cazul acestor semne subtile; din acest motiv, dacă pacientul rămâne în stare comatoasă după o convulsie, ar trebui realizată o EEG pentru a exclude continuarea statusului epilepticus. GCSE poate pune viața în pericol atunci când este acompaniat de disfuncție cardiorespiratorie, hipertermie și probleme metabolice cum ar fi acidoza (din cauza activității musculare prelungite). Leziunile neuronale ireversibile pot fi produse de convulsiile persistente, chiar și când pacientul este paralizat din cauza blocadei neuromusculare.

## ETIOLOGIE

Principalele cauze ale GCSE sunt: sevrarea la medicamente antiepileptice și folosirea greșită a acestora, probleme metabolice, toxicitatea medicamentelor, infecții și tumori ale SNC, epilepsie refractară și traumatisme craniene.

### TRATAMENTUL PENTRU STATUS EPILEPTICUS TONICO-CLONIC GENERALIZAT LA ADULT



**FIGURA 23-1** Tratamentul farmacologic pentru status epilepticus tonico-clonic generalizat la adult. Barele orizontale gri indică durata aproximativă a perfuziei medicamentoase. ATI, secția de terapie intensivă; i.v., intravenous; PE, echivalent fenitoină.



**TRATAMENT** Status epilepticus

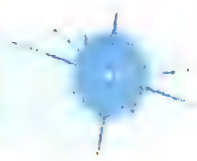
GCSE este o urgență medicală și trebuie tratată imediat.

- În primul rând, trebuie acordată atenție oricărei probleme acute cardiorespiratorii sau hipertermiei.
- Realizați o examinare medicală și neurologică scurtă, stabiliți un acces venos și trimiteți probe la laborator pentru identificarea prezenței anomaliilor metabolice inclusiv nivelul seric al medicamentelor anti-convulsivante dacă pacientul are antecedente de epilepsie.
- Tratamentul cu anticonvulsivante ar trebui inițiat fără întârziere (Fig. 23-1).
- În paralel, este esențial să se determine cauza convulsiilor pentru a preveni reapariția acestora și să se trateze anomaliile subiacente.

Tratamentul pentru status epilepticus nonconvulsiv este într-o anumită măsură mai puțin urgent din vreme ce convulsiile aflate în desfășurare nu sunt acompaniate de dezechilibrele metabolice din GCSE; cu toate acestea, studiile indică leziuni localizate în regiunea focarului epileptogen, așa că afecțiunea ar trebui tratată pe cât de rapid posibil folosind abordarea generală pentru GCSE.

**PROGNOSTIC**

Rata mortalității este de 20% în GCSE, iar incidența sechelelor neurologice permanente este de 10-50%.



Pentru mai multe informații, vezi Lowenstein D. H.: Seizures and Epilepsy, cap. 369, p. 3251, în HPIM-18.

**CAPITOLUL 24****Cetoacidoza diabetică și coma hiperosmolară**

Cetoacidoza diabetică (DKA) și statusul hiperglicemic hiperosmolar (HHS) sunt complicații acute ale diabetului zaharat (DZ). DKA este întâlnită în principal la pacienții cu DZ de tip 1, iar HHS la indivizi cu DZ de tip 2. Ambele afecțiuni sunt asociate cu deficiențe insulinice absolute sau relative, pierderea de volum de lichide și status mintal alterat. Similaritățile și diferențele metabolice din DKA și HHS sunt prezentate în Tabelul 24-1.

**CETOACIDOZA DIABETICĂ****ETIOLOGIE**

DKA apare ca urmare a deficienței de insulină cu o creștere relativă sau absolută a glucagonului și poate fi cauzată de administrarea neadecvată de insulină, infecții (pneumonie, infecție a tractului urinar, gastroenterită, septicemie), infarct (cerebral, coronarian, mezenteric, periferic), intervenții chirurgicale,

**TABELUL 24-1 VALORI DE LABORATOR ÎN CETOACIDOZA DIABETICĂ (DKA) ȘI STATUSUL HIPERGLICEMIC HIPEROSMOLAR (HHS) (INTERVALE REPREZENTATIVE)**

	DKA	HHS
Glucoză <sup>a</sup> , mmol/L (mg/dL)	13,9-33,3 (250-600)	33,3-66,6 (600-1 200) <sup>c</sup>
Sodiu, meq/L	125-135	135-145
Potasiu <sup>a</sup> , meq/L	Normal până la ↑ <sup>b</sup>	Normal
Magneziu <sup>a</sup>	Normal <sup>b</sup>	Normal
Clor <sup>a</sup>	Normal	Normal
Fosfat <sup>a</sup>	Normal până la ↓ <sup>b</sup>	Normal
Creatinină, μmol/L (mg/dL)	Ușor ↑	Moderat ↑
Osmolaritate (mOsm/mL)	300-320	330-380
Cetone plasmatice <sup>a</sup>	++++	±
Bicarbonat seric, meq/L	< 15 meq/L	Normal până la ușor ↑
pH arterial	6,8-7,3	> 7,3
P <sub>CO2</sub> arterială <sup>a</sup> , mmHg	20-30	Normal
Gap anionic <sup>a</sup> [Na – (Cl + HCO <sub>3</sub> )], meq/L	↑	Normal până la ușor ↑

<sup>a</sup> Apar modificări mari în timpul tratamentului DKA.

<sup>b</sup> Deși nivelurile plasmatice pot fi normale sau crescute în momentul prezentării la medic, depozitele totale din organism sunt de obicei, scăzute.

<sup>c</sup> Apar modificări mari în timpul tratamentului.

traumatisme, droguri (cocaină) sau sarcină. Un scenariu agravant frecvent întâlnit este un pacient cu DZ de tip 1 care își oprește în mod greșit administrarea de insulină din cauza anorexiei/consum insuficient de hrană cauzat de o boală minoră, urmată de lipoliză și cetoză progresivă care duc la DKA.

## CARACTERISTICI CLINICE

Simptomele inițiale ale DKA includ: anorexie, greață, vărsături, poliurie și sete. Pot apărea durerea abdominală, alterarea funcției mintale sau coma francă. Semnele clasice de DKA includ: respirații de tip Kussmaul și miros de acetonă a respirației pacientului. Pierderea de lichide poate duce la mucoase uscate, tahicardie și hipotensiune arterială. De asemenea, pot fi prezente febra și sensibilitatea abdominală. Testele de laborator arată hiperglicemie, cetoză ( $\beta$ -hidroxibutirat > acetoacetat) și acidoză metabolică (pH arterial 6,8-7,3) cu un gap anionic crescut (Tabelul 24-1). Deficitul de lichide este deseori de 3-5 L și poate fi și mai mare. În pofida unui deficit de potasiu din întregul organism, potasiul seric din momentul internării s-ar putea să fie normal sau ușor ridicat ca rezultat al acidozei. În mod similar, fosfatul s-ar putea să fie normal la prezentare în ciuda pierderii generale de fosfat. Leucocitoza, hipertrigliceridemia și hiperlipoproteinemia sunt frecvente. Hiperamilazemia este de obicei de origine salivară, dar poate sugera un diagnostic de pancreatită. Sodiu



seric măsurat este redus ca o consecință a modificărilor lichidului osmotic din cauza hiperglicemiei [1,6 meq reducere pentru fiecare creștere de 5,6 mmol/L (100-mg/dL) a glucozei serice].

### TRATAMENT Cetoacidoza diabetică

Managementul DKA este prezentat în [Tabelul 24-2](#).

**TABELUL 24-2 MANAGEMENTUL CETOACIDOZEI DIABETICE**

1. Confirmați diagnosticul (glucoza plasmatică, cetone serice pozitive, acidoză metabolică).
2. Internati; condițiile din secția de terapie intensivă s-ar putea să fie necesare pentru monitorizarea frecventă, dacă pH-ul este mai mic de 7 sau dacă pacientul este inconștient.
3. Evaluați: electroliții serici ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cl^-$ , bicarbonat, fosfat), statusul echilibrului acido-bazic – pH,  $HCO_3^-$ ,  $P_{CO_2}$ ,  $\beta$ -hidroxibutirat; funcția renală (creatinină, eliminarea de urină).
4. Înlocuiți lichidele pierdute: 2-3 L de soluție salină 0,9% în primele 1-3 ore (10-15 mL/kg corp pe oră); ulterior, soluție salină 0,45% la 100-200 mL/oră atunci când glucoza plasmatică atinge 14 mmol/L (250 mg/dL).
5. Administrați insulină cu acțiune rapidă: i.v. (0,1 unități/kg corp) sau i.m. (0,3 unități/kg corp) apoi 0,1 unități/kg corp pe oră prin perfuzie continuă i.v.; creșteți de 2-3 ori dacă nu există reacție în 2-4 ore. Dacă potasiul seric inițial este  $< 3,3$  meq/L, nu administrați insulină până când potasiul nu este corectat peste această valoare. Dacă potasiul seric inițial este  $> 5,2$  meq/L, nu suplimentați  $K^+$  până când nu este corectată.
6. Evaluați pacientul: ce a precipitat episodul (lipsa complianței, infecție, traumatism, infarct, cocaină)? Inițiați testele corespunzătoare pentru evenimentele precipitante (culturi, radiografii toracice, ECG).
7. Măsurați glucoza la nivel capilar la fiecare 1-2 ore; măsurați electroliții (în special  $K^+$ , bicarbonat, fosfat) și gap-ul anionic la fiecare 4 ore în primele 24 de ore.
8. Monitorizați tensiunea arterială, pulsul, respirația, statusul mintal, aportul de lichide și eliminarea de lichide la fiecare 1-4 ore.
9. Înlocuiți  $K^+$ : 10 meq/oră atunci când  $K^+$  plasmatic  $< 5-5,2$  meq/L, ECG normală, urina și creatinina normale; administrați 40-80 meq/oră atunci când  $K^+$  plasmatic  $< 3,5$  meq/L sau dacă se administrează bicarbonat.
10. Continuați cele de mai sus până când pacientul este stabilizat, valoarea țintă a glucozei este de 150-250 mg/dL și acidoza este rezolvată. Infuzia de insulină poate fi redusă la 0,05-0,1 unități/kg corp/oră.
11. Administrați insulină cu durată de acțiune medie sau lungă imediat ce pacientul începe să mănânce. Țineți seamă de suprapunerea perfuziei de insulină și a injecțiilor s.c. cu insulină.

**Abrevieri:** ECG, electrocardiogramă.

**Sursă:** adaptat după M. Sperling, în *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; și A. E. Kitabchi și colab.: *Diabetes Care* 29:2739, 2009.

**STATUS HIPERGLICEMIC HIPEROSMOLAR (HHS)****■ ETIOLOGIE**

Deficiența relativă de insulină și aportul inadecvat de lichide sunt cauze subiecente ale HHS. Hiperglicemia determină diureza osmotică, ce duce la pierderea semnificativă de volum intravascular. HHS este deseori precipitată de o afecțiune gravă, concomitentă, de exemplu infarctul miocardic sau septicemia, și agravată de condiții care limitează accesul la apă.

**■ MANIFESTĂRI CLINICE**

Simptomele la prezentare includ: poliurie, sete și stare mentală alterată, care variază de la letargie la comă. În special absente sunt greața, vărsăturile, durerea abdominală și respirațiile de tip Kussmaul caracteristice DKA. Pacientul este de obicei un individ în vârstă cu poliurie care durează de câteva săptămâni, pierdere în greutate și aport oral diminuat. Testele de laborator sunt prezentate în Tabelul 24-1. Spre deosebire de DKA, acidoza și cetonemia sunt absente în general; totuși, un gap anionic mic poate fi cauzat de acidoza lactică, iar cetonuria moderată poate apărea ca urmare a înfometării. Azotemia prerenală este în general prezentă. Deși valorile sodiului seric s-ar putea să fie normale sau ușor scăzute, sodiul seric corectat este în general crescut [adăugați 1,6 meq la sodiul măsurat pentru fiecare creștere cu 5,6 mmol/L (100 mg/L) a glucozei serice]. Chiar și adecvat tratată, HHS are o rată a mortalității semnificativă (până la 15%), care este explicată parțial de comorbidități și vârsta pacienților.

**TRATAMENT****Starea hiperglicemică hiperosmolară**

Problema precipitantă ar trebui să fie identificată și tratată. Pentru stabilizarea statusului hemodinamic trebuie să se administreze suficiente lichide pe cale i.v. (1-3 L de soluție salină 0,9% pe parcursul primelor 2-3 ore). Deficitul calculat de apă liberă (de obicei 9-10 L) ar trebui corectat pe parcursul următoarelor 1-2 zile, folosind inițial soluție salină 0,45% și apoi dextroză în apă 5%. Înlocuirea foarte rapidă a lichidelor ar trebui să fie evitată pentru a preveni agravarea statusului neurologic. În general este necesară și suplimentarea cu potasiu. Glucoza plasmatică poate scădea brusc doar datorită hidratării, deși terapia cu un bolus i.v. de insulină de 0,1 unități/kg corp urmată de o rată de perfuzie constantă (0,1 unități/kg corp/oră) este de obicei necesară. Dacă glicemia nu scade, perfuzia cu insulină ar trebui dublată. Glucoza ar trebui adăugată lichidelor i.v. și rata perfuziei cu insulină redusă atunci când glicemia scade la 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Perfuzia de insulină ar trebui continuată până când pacientul reîncepe să mănânce și poate fi trecut la un regim cu insulină administrate s.c.

Pentru mai multe informații, vezi Powers A. C.: Diabetes Mellitus, Cap. 344, p. 2968, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 25

## Hipoglicemia

Glucosa este un combustibil metabolic obligatoriu pentru creier. Hipoglicemia ar trebui luată în considerare în cazul oricărui pacient care prezintă semne de confuzie, alterarea stării de conștiență sau convulsii. Răspunsurile contrareglatorii la hipoglicemie includ supresia de insulină și eliberarea de catecolamine, glucagon, hormon de creștere și cortizol.

Diagnosticul de laborator al hipoglicemiei este de obicei definit ca o valoare a glucozei plasmatice  $< 2,5-2,8$  mmol/L ( $< 45-50$  mg/dL), deși valorile absolute ale glucozei la care apar simptome variază de la individ la individ. Din acest motiv ar trebui să fie prezentă *triada lui Whipple*: (1) simptome care să corespundă glicemiei, (2) glicemie scăzută, evaluată printr-o metodă capabilă să măsoare cu acuratețe valori reduse ale glucozei (nu cu un aparat de glicemie) și (3) ameliorarea simptomelor după creșterea valorii glucozei plasmatice.

### ■ ETIOLOGIE

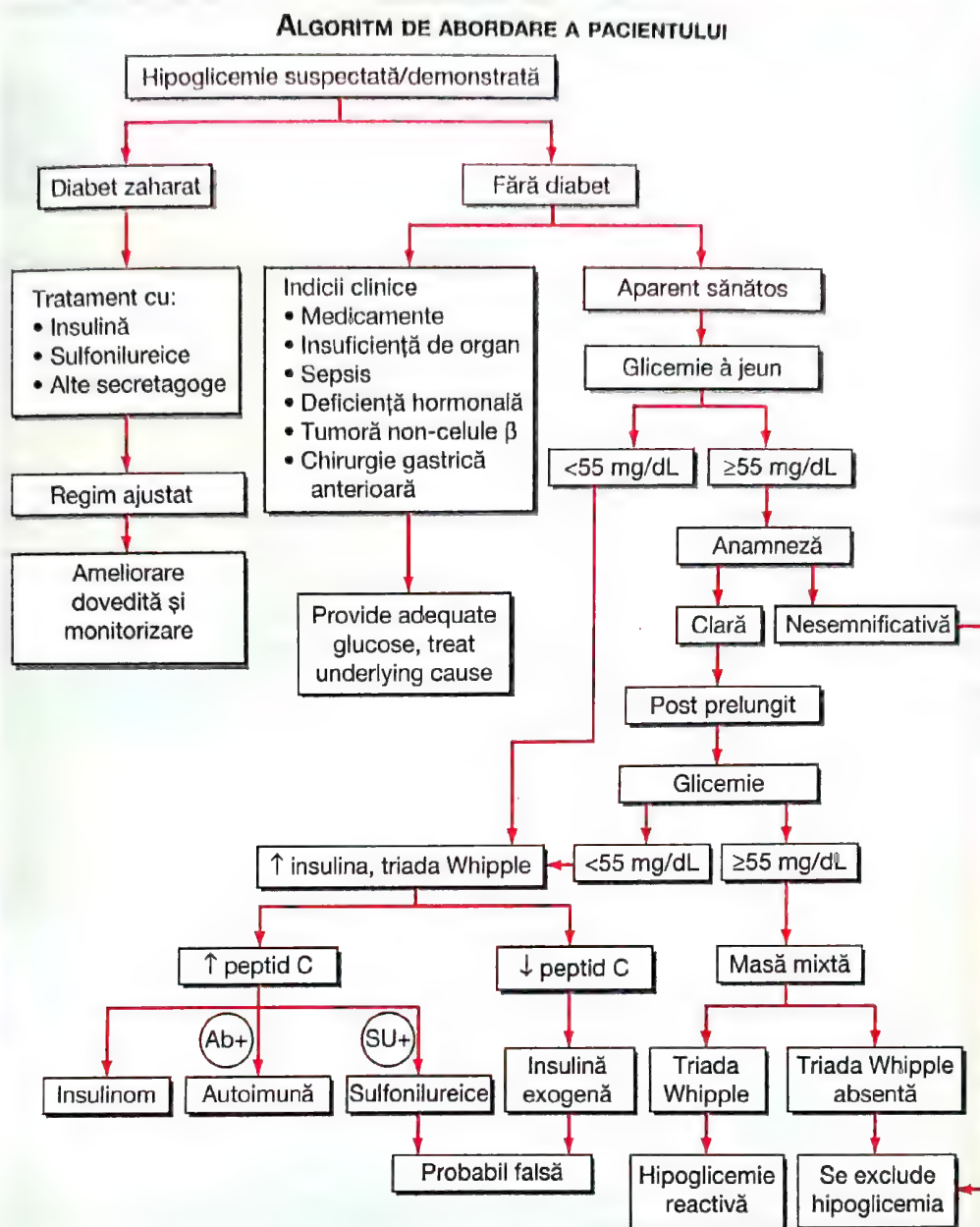
Hipoglicemia apare cel mai frecvent ca rezultat al tratamentului pacienților cu diabet zaharat. Factorii adiționali care trebuie să fie luați în considerare la orice pacient cu hipoglicemie sunt prezentați mai jos.

1. Medicamente: insulină, secretagoge de insulină (în special, clorpropamidă, repaglinidă, nateglinidă), alcool, doze mari de salicilați, sulfonamide, pentamidină, chinină, chinolone.
2. Afecțiuni grave: insuficiență hepatică, renală sau cardiacă; septicemie, infometare prelungită.
3. Deficiențe hormonale: insuficiență suprarenaliană, hipopituitarism (în special la copiii mici).
4. Insulinom (tumoră a celulelor  $\beta$  pancreatice), hiperplazia celulelor  $\beta$  (nesidioblastoză; congenital; sau după chirurgie gastrică sau bariatrică).
5. Alte etiologii rare: tumori non-celule  $\beta$  (tumori mezenchimale sau epiteliale de dimensiuni mari care produc IGF-II incomplet procesat, alte tumori nepancreatice), anticorpi anti-insulinici sau anti-receptori insulinici, defecte enzimatice moștenite cum ar fi intoleranța ereditară la fructoză și galactozemia.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomele hipoglicemiei pot fi împărțite în vegetative (adrenergice: palpitații, tremor și anxietate; colinergice: transpirații, senzație de foame și parestezii) și neuroglicopenice (modificări comportamentale, confuzie, oboseală, convulsii, pierderea stării de conștiență și, dacă hipoglicemia este severă și prelungită, moarte). Semne de descărcări autonome, cum ar fi tahicardia, tensiunea sangvină sistolică ridicată, paliditate și diaforeză, sunt în mod tipic prezente la un pacient cu hipoglicemie, dar pot fi absente la un pacient cu neuroglicopenie pură.

Hipoglicemia recurentă modifică pragurile pentru simptomele autonome și răspunsurile contrareglatorii pentru scăderea glicemiei, determinând nerecunoașterea simptomelor hipoglicemiei. În aceste circumstanțe, prima manifestare a hipoglicemiei este neuroglicopenia, ceea ce face ca pacientul să nu fie capabil să se trateze singur.



**FIGURE 25-1** Abordarea diagnosticului unui pacient cu suspiciune de hipoglicemie în baza unui istoric al simptomelor, a concentrației scăzute de glucoză plasmatică sau a ambelor. Ab+, pozitiv pentru anticorpi împotriva insulinei sau a receptorului de insulină; SU+, pozitiv pentru sulfonilureice.

## ■ DIAGNOSTIC

Diagnosticul mecanismului hipoglicemic este esențial pentru alegerea unui tratament care previne hipoglicemia recurentă (Fig. 25-1). Tratamentul de urgență este deseori necesar la pacienții la care se suspectează hipoglicemie. Cu toate acestea, în momentul detectării simptomelor trebuie să se recolteze sânge, oricând este posibil înainte de administrarea de glucoză, pentru documentarea valorilor glicemiei. Dacă glicemia este scăzută și cauza hipoglicemiei este necunoscută, ar trebui să fie relizate teste adiționale pe proba de sânge obținută înainte de administrarea glucozei. Acestea ar trebui să includă insulina, proinsulina, peptidul C, valorile sulfonilureicelor, cortizolul și etanolul. În absența unor episoade documentate de hipoglicemie spontană, postul nocturn sau în timpul observației în ambulator va determina câteodată apariția acestei afecțiuni și va



TABELUL 25-1 INTERPRETAREA DIAGNOSTICĂ A HIPOGLICEMIEI

Diagnostic	Glucoză , mmol/L (mg/dL)	Insulină, μU/mL	Peptid C, pmol/L	Proinsulină, pmol/L	Sulfonilureice în urină sau în plasmă
Nonhipoglicemie	≥2,2 (≥40)	<3	<200	<5	Nu
Insulinom	≤2,5 (≤45)	≥3	≥200	≥5	Nu
Insulină exogenă	≤2,5 (≤45)	≥3 <sup>a</sup>	<200	<5	Nu
Sulfonilureice	≤2,5 (≤45)	≥3	≥200	≥5	Da
Nemediată de insulină	≤2,5 (≤45)	<3	<200	<5	Nu

<sup>a</sup> Frecvent foarte crescut.

permite evaluarea pentru diagnosticare. Un post extins (de până la 72 de ore) sub supraveghere în cadrul spitalului s-ar putea să fie necesar în caz contrar – testul ar trebui oprit dacă glucoza plasmatică scade sub 2,5 mmol/L (45 mg/dL) și pacientul prezintă simptome.

Interpretarea rezultatelor testelor à jeun sunt prezentate în Tabelul 25-1.

#### TRATAMENT Hipoglicemia

Sindromul de nerecunoaștere a simptomelor hipoglicemiei la pacienții cu diabet zaharat este reversibil după doar 2 săptămâni de evitare cu rigiditate a hipoglicemiei. Acest lucru implică modificarea pragurilor glicemiei pentru simptomele vegetative simpatice înapoi la valori mai ridicate ale concentrației de glucoză.

Terapia acută a hipoglicemiei necesită administrarea de glucoză pe cale orală sau, dacă nu este disponibilă, de glucide absorbabile rapid (de exemplu, suc de fructe) sau 25 g de soluție i.v. 50%, urmată de o perfuzie constantă de dextroză 5% sau 10% dacă este nevoie de terapie parenterală. Hipoglicemia cauzată de sulfonilureice este deseori prelungită, necesitând tratament și monitorizare pentru 24 de ore sau mai mult. Glucagonul s.c. sau i.m. poate fi folosit la diabetici. Prevenirea hipoglicemiei recurente necesită tratament al cauzei subiacente a hipoglicemiei, inclusiv încetarea sau reducerea dozelor medicamentelor care provoacă probleme, tratamentul afecțiunilor critice, înlocuirea deficiențelor hormonale și intervenții chirurgicale pentru insulinom sau altor tumori. Tratamentul cu diazoxid sau octreotid poate fi folosit pentru controlul hipoglicemiei în insulinomul metastatic inoperabil sau nesidioblastoză. Tratamentul altor forme de hipoglicemie se realizează prin dietă, cu evitarea postului și ingerarea de mese frecvente și în cantități mici.

Pentru mai multe informații, vezi Cryer P. E., Davis S. N.: Hypoglycemia, cap. 345, p. 3003, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 26

## Urgențe infecțioase

### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Urgențe infecțioase

- Pacienții cu stare febrilă acută necesită atenție de urgență și trebuie să fie evaluați și tratați corespunzător la momentul prezentării pentru a îmbunătăți rezultatul final. O evaluare rapidă a aspectului general oferă o idee subiectivă despre starea pacientului: septică sau toxică.
- *Anamneză*: deși în momentul prezentării simptomele sunt frecvent nespecifice, medicul ar trebui să obțină următoarele elemente din anamneză pentru a putea identifica factorii de risc ai anumitor infecții:
  - Debutul și durata simptomelor, modificări ale severității sau ale progresiei în timp.
  - Factori ce țin de gazdă (de exemplu, alcoolism, folosirea de droguri injectabile) și afecțiuni comorbide (de exemplu, asplenia, diabetul zaharat, infecția cu HIV).
  - Punctul de origine pentru infecțiile invazive (de exemplu, o infecție urinară, gripă, traumatism, arsuri, intervenție chirurgicală recente).
  - Istoricul expunerii (de exemplu, călătorii, animale de companie, dietă, folosirea diferitelor medicamente, istoricul vaccinurilor, al menstruației, contacte sexuale).
- *Examinarea fizică*: este necesar un examen fizic complet, acordând atenție aspectului general, semnelor vitale, testelor de piele și țesuturilor moi, și o evaluare neurologică (inclusiv statusul mintal).
- *Testele de diagnostic*: acestea ar trebui să fie inițiate rapid, de preferat înainte de administrarea de antibiotice.
  - Testele de sânge: culturi, hemoleucogramă cu diferențiere, electroliți, uree, creatinină, TFL, examenul frotiului (pentru boli parazitare sau transmise de căpușe), strat leucotrombocitar (*buffy coat*).
  - Dacă există suspiciune de meningită, se fac culturi din LCR. Dacă se identifică semne neurologice focale, papileдем sau status mintal anormal, se administrează antibiotice după obținerea hemoculturilor, realizați testele imagistice și apoi luați în considerare efectuarea puncției lombare.
  - CT sau RMN pentru a evalua abcesele focale; se fac culturi din leziuni sau raclaje de piele după caz.
  - Nicio procedură de diagnostic nu ar trebui să întârzie tratamentul pentru mai mult de câteva minute.
- *Tratament*: tratamentul empiric cu antibiotice (**Tabelul 26-1**) este deosebit de important.
  - Terapia adițională (de exemplu, glucocorticoizi sau imunoglobuline i.v.) ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea pentru anumite afecțiuni. În meningita bacteriană, dexametazona trebuie să fie administrată înainte sau odată cu prima doză de antibiotic.



TABELUL 26-1 URGENȚE INFECȚIOASE FRECVENTE

Simptome clinice	Posibile etiologii	Tratament	Comentarii
<b>Septiciemie fără un focar clar</b>			
Șoc septic	<i>Pseudomonas</i> spp., bacili enterici-Gram-negativi, <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	Vanomicină (1g la 12 ore), <i>plus</i> Gentamicină (5mg/kg corp/zi) <i>plus</i> Piperacilină/tazobactam (3,375 g la 4 ore) <i>sau</i> Cefepim (2g la 12 ore)	Ajustați tratamentul atunci când sunt disponibile datele din testele de culturi. Drotrecogin alfa (activat) <sup>a</sup> sau doze reduse de hidrocortizon sau fludrocortizon <sup>b</sup> ar putea îmbunătăți rezultatul în cazul pacienților cu șoc septic.
Septicemie post-splnectomie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Ceftriaxonă (2g la 12 ore) <i>plus</i> Vancomicină (1g la 12 ore)	Dacă este identificată o tulpină β-lactam-senzitivă, se poate întrerupe vancomicina.
Babesioză	<i>Babesia microti</i> (SUA) <i>B. divergens</i> (Europa)	<i>Fie</i> Clindamicină (600 mg x 3/zi) <i>plus</i> Chinină (650 mg x 3/zi) <i>sau</i> Atovaquone (750 mg la 12 ore) <i>plus</i> Azitormicină (500 mg doză de încărcare, apoi 250 mg/zi)	Atovaquone și azitromicina sunt la fel de eficiente ca și clindamicina și chinina, și sunt asociate cu mai puține efecte secundare. Tratamentul cu doxiciclină (100 mg x 2/zi) pentru potențiale co-infecții cu <i>Borrelia burgdorferi</i> sau <i>Anaplasma</i> spp., poate fi prudent.

### Speticemie cu manifestări cutanate

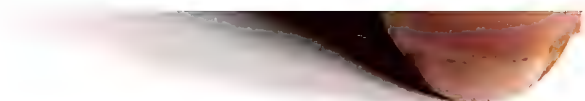
Meningococemia	<i>N. meningitidis</i>	Penicilină (4 mU la 4 ore) sau Ceftriaxonă (2 g la 12 ore)	Într-un caz de meningococemia fulminantă luați în considerare terapia de înlocuire a proteinei C
Febra pătată a Munților Stâncoși (FPRM)	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Doxiciclină (100 mg x 2/zi)	Dacă sunt luate în calcul atât meningococemia și FPRM, folosiți ceftriaxonă 2g la 12 ore) <i>plus</i> doxiciclină (100mg x 2/zi <sup>c</sup> ) <i>sau</i> cloramfenicol singur (50-75 mg/kg corp/zi în patru doze). Dacă se diagnostichează FPRM, doxiciclina este agentul dovedit a avea o eficacitate superioară.
Purpura fulminans	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxonă (2 g la 12 ore) <i>plus</i> Vancomicină (1 g la 12 ore)	Dacă este identificată o tulpină $\beta$ -lactam-senzitivă, se poate întrerupe vancomicina.
Eritrodermia: sindromul șocului toxic	<i>Streptococcus</i> de grup A, <i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicină (1 g la 12 ore) <i>plus</i> Clindamicină (600 mg la 8ore)	Dacă se izolează o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilină, 2 mU la 4 ore; sau oxacilină, 2g la 4 ore). Locul infecției cu bacteria toxigenică ar trebui tratat chirurgical; în cazurile severe se pot folosi imunoglobuline i.v. <sup>d</sup>
<b>Septicemie cu afectarea țesuturilor moi</b>			
Fasciită necrotizantă	<i>Streptococcus</i> de grup A, floră anaerobă/aerobă mixtă, CA-MRSA <sup>e</sup>	Vancomicină (1 g la 12 ore) <i>plus</i> Clindamicină (600 mg la 8 ore) <i>plus</i> Gentamicină (5 mg/kg corp/zi)	Este esențială evaluarea chirurgicală de urgență. Dacă este izolată o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilină, 2 mU la 4 ore; sau oxacilină, 2 g la 4 ore).

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 26-1 URGENȚE INFECȚIOASE FRECVENTE (CONTINUARE)

Simptome clinice	Posibile etiologii	Tratament	Comentarii
<b>Septicemie cu afectarea țesuturilor moi</b>			
Mionecroză clostridială	<i>Clostridium perfringens</i>	Penicilină (2 mU la 4 ore) <i>plus</i> Clindamicină (600 mg la 8 ore)	Este esențială evaluarea chirurgicală de urgență.
<b>Infecții neurologice</b>			
Meningită bacteriană	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxonă (2 g la 12 ore) <i>plus</i> vancomicină (1 g la 12 ore)	Dacă este identificată o tulpină $\beta$ -lactam-senzitivă, se poate întrerupe vancomicina. Dacă pacientul are peste 50 de ani sau are o afecțiune comorbidă, adăugați ampicilină (2 g la 4 ore) pentru <i>Listeria</i> .  Dexametazona (10 mg la 4 ore x 4 zile) îmbunătățește rezultatul pentru pacienții adulți cu meningită (în special cea pneumococică) și LCR tulbure, colorație Gram pozitivă pentru LCR, saunumăr de leucocite în LCR >1 000/mL
Abcese craniene, infecție intracraniană supurativă	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., anaerobi, bacili Gram-negativi	Vancomicină (1 g la 12 ore) <i>plus</i> Metronidazol (500 mg la 8 ore) <i>plus</i> Ceftriaxonă (2 g la 12 ore)	Este esențială evaluarea chirurgicală de urgență. Dacă este identificată o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilină 4 mU la 4 ore sau oxacilină 2 g la 4 ore).
Malarie cerebrală	<i>Plasmodium falciparum</i>	Artesunat (2,4 mg/kg corp i.v. la 0,12 și 24 de ore; apoi odată pe zi) <sup>1</sup> <i>sau</i> Chinină (i.v. doză de încărcare cu 20 mg sare/kg corp la 8 ore) <i>plus</i> Doxiciclină 100 mg i.v. la 12 ore)	Nu folosiți glucocorticoizi. Folosiți chinidină i.v. dacă chinină i.v. nu este disponibilă. În timpul tratamentului i.v. cu chinidină, tensiunea arterială și funcția cardiacă ar trebui să fie monitorizate continuu, iar glicemia monitorizată periodic.



Abcese spinale epidurale

*Staphylococcus* spp., bacili Gram negativi

Vancomicină (1 g la 12 ore) plus Ceftriaxonă (2 g la 24 de ore)

Este esențială evaluarea chirurgicală. Dacă este identificată o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilină 4 mU la 4 ore sau oxacilină 2 g la 4 ore)

### Infecții focale

Endocardită bacteriană acută

*S. aureus*, streptococi  $\beta$ -hemolitici, grupul HACEK,<sup>a</sup> *Neisseria* spp., *S. pneumoniae*

Ceftriaxonă (2 g la 12 ore) plus Vancomicină (1 g la 12 ore)

Ajustați tratamentul atunci când se obțin rezultatele culturilor. Este esențială evaluarea chirurgicală.

<sup>a</sup> Drotrecogin alfa (activat) este administrat într-o doză de 24  $\mu$ g/kg corp/oră timp de 96 de ore. Acest medicament a fost aprobat pentru tratament la pacienții cu septicemie severă și un risc ridicat de moarte definit de către un scor APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) de cel puțin 25 și/sau insuficiențe multiple de organe.

<sup>b</sup> Hidrocortizon (bolus i.v. de 50 mg la 6 ore) cu fludrocortizon (tablete de 50  $\mu$ g zilnic pentru 7 zile) ar putea îmbunătăți rezultatul final la pacienții cu septicemie severă, în special în cazul unei insuficiențe suprarenaliene relative.

<sup>c</sup> Tetraciclinele pot fi antagoniste în acțiune față de agenții  $\beta$ -lactam. Se ajustează tratamentul imediat ce diagnosticul este confirmat.

<sup>d</sup> Doza optimă de imunoglobuline i.v. nu a fost determinată, dar doza medie în studiile observaționale este de 2 g/kg corp (doza totală administrată pe parcursul a 1-5 zile).

<sup>e</sup> *S. aureus* rezistent la metilicilină, dobândit în comunitate.

<sup>f</sup> La pacienții diagnosticați cu malarie severă, tratamentul parenteral antimalarie cu doze complete trebuie inițiat cu oricât de multe agenți antimalarici disponibil mai rapid.

<sup>g</sup> *Haemophilus aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. parainfluenzae*, *Aggregatibacter* (cunoscut în trecut ca *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* și *Kingella kingae*.



## ■ MANIFESTĂRI CLINICE SPECIFICE (TABELUL 26-1)

### Septicemie fără un focar evident al infecției primare

1. Șoc septic: s-ar putea inițial să nu fie evidentă localizarea primară a infecției.
2. Infecții grave la pacienții asplenicici:
  - a. Majoritatea infecțiilor apar în primii doi ani după splenectomie, cu o mortalitate de aproximativ 50%.
  - b. Majoritatea infecțiilor sunt cauzate de microorganisme capsulate; *Streptococcus pneumoniae* este cel mai frecvent întâlnit.
3. Babesioza: o istorie recentă de călătorii în zone endemice ridică posibilitatea acestui diagnostic.
  - a. Simptome nespecifice apar la 1-4 săptămâni după mușcătura unei căpușe și progresează la insuficiență renală, insuficiență respiratorie acută și CID.
  - b. Asplenie, vârstă > 60 ani, afecțiuni imunosupresive subiacente, infecții cu specia europeană *Babesia divergens* și coinfecție cu *Borrelia burgdorferi* (boala Lyme) sau *Anaplasma phagocytophilum* sunt factori de risc pentru afecțiuni severe.
4. Tularemia și ciuma pot produce sindroame tifoidice sau septice cu o rată de mortalitate de aproximativ 30% și ar trebui luate în considerare în condițiile epidemiologice potrivite.
5. Febră hemoragică virală: boală virală zoonotică determinată de rezervoare animale sau având ca vectori artropodele (de exemplu, febra Lassa în Africa, febra hemoragică provocată de hantavirus cu sindrom renal în Asia, ebola și infecții cu virus Marburg în Africa, și febra galbenă în Africa și America de Sud. Febra dengue este cea mai răspândită boală arbovirală la nivel mondial; forma hemoragică este cea mai severă, cu o triadă de manifestări: hemoragie, scurgeri de plasmă și un număr de trombocite <100 000/μL. Mortalitatea este de 10-20%, dar se apropie de 40% dacă apare sindromul de șoc dengue. Tratamentul suportiv și înlocuirea de lichide pot salva viața pacientului.

### Septicemie cu manifestări cutanate

1. Rash maculopapular: de obicei nu reprezintă o urgență, dar poate apărea timpuriu în meningococemia sau boala rickettsială.
2. Peteșii: necesită atenție urgentă atunci când sunt acompaniate de hipotensiune arterială sau semne de toxicitate.
  - a. Meningococemia: copiii mici și contactii lor din casă au riscul cel mai ridicat; epidemiile apar în școli, centrele de îngrijire pe timp de zi și cazarmele militare.
    - i. Peteșiile apar mai întâi la glezne, articulația mâinilor, zona subaxilară, mucoase și evoluează la purpură și CID.
    - ii. Alte simptome includ: cefalee, greață, mialgii, status mintal alterat și meningism.
    - iii. Rata mortalității este de 50-60%; inițierea timpurie a tratamentului poate salva viața pacientului.
  - b. Febra pătată a Munților Stâncoși: pot fi de obicei identificate un istoric de mușcătură de căpușă și/sau călătorie sau activități în aer liber.
    - i. Rash-ul apare până în ziua 3 (dar nu apare niciodată în 10-15% dintre cazuri). Maculele decolorate devin hemoragice, începând cu articulațiile mâinilor și glezne, extinzându-se la membrele inferioare și trunchi (extindere centripetă), apoi pe palme și tălpi.

- ii. Alte simptome includ cefalee, stare generală de rău, mialgii, greață, vărsături și anorexie. În cazuri severe, pot apărea hipotensiune arterială, encefalită și comă.
- c. Alte boli provocate de *Rickettsia*: febra pătată mediteraneană (Africa, Asia de Sud-Vest și Sud-Centrală, sudul Europei) este caracterizată de o crustă de inoculare la locul mușcăturii de căpușă și are o rată a mortalității de aproximativ 50%. Tifosul epidemic apare în zonele infestate cu păduchi, de obicei în zone sărace din punct de vedere economic, zone de război sau dezastru natural; rata mortalității este de aproximativ 10-15%. În tifosul de căpușă tropicală (Asia de Sud-Est și zona Pacificului de Vest), micro-organismul etiologic se găsește în zonele cu vegetație bogată de arbuști (de exemplu, malurile râurilor); 1-35% dintre pacienți decedează.
- 3. Purpura fulminans: manifestări cutanate de CID cu zone echimotice mari și bule hemoragice. Este asociată în principal cu *Neisseria meningitidis*, dar poate fi de asemenea asociată cu *S. pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* la pacienții aspleniici.
- 4. Ectimă cangrenoasă: vezicule hemoragice cu zonă de necroză centrală și ulceratii și o margine eritematoasă, care apare la pacienții cu șoc septic produs de *Pseudomonas aeruginosa* sau *Aeromonas hydrophila*.
- 5. Leziuni hemoragice sau buloase: pot fi cauzate de *Escherichia coli* și micro-organisme din genul *Vibrio* (*V. vulnificus* și alți vibrioni nonholerici din apa sărată sau crustacee proaspete contaminate), *Aeromonas* și *Klebsiella*, în special la pacienții cu afectare hepatică.
- 6. Eritrodermia: rash difuz, asemănător cu arsura solară, deseori asociat cu sindromul șocului toxic (TSS, definit pe criterii clinice: hipotensiune arterială, insuficiență multiplă de organe, febră și rash) la pacienții bolnavi acut; eritrodermia este mai frecventă în TSS provocat de stafilococi decât în TSS provocat de streptococi.

### Septicemie cu punct de plecare în țesuturi moi/țesut muscular

1. Fasciită necrotizantă: este caracterizată de o necroză extinsă a țesutului subcutanat și a fasciilor; în general, este provocată de streptococi de grup A
  - a. La examinare se observă febră ridicată și durere exagerată în comparație cu semnele fizice identificate; zona infectată este roșie, caldă, lucioasă și extrem de sensibilă. Reducerea durerii în absența tratamentului este un semn care reprezintă distrugerea nervilor periferici.
  - b. Factori de risc sunt: traumatisme, varicelă, naștere și condiții comorbide (de exemplu, diabet zaharat, boala vasculară periferică, droguri i.v.).
  - c. Rata mortalității este de aproape 100% fără intervenție chirurgicală, >70% odată cu instalarea TSS și 15-34% per total.
2. Mionecroză clostridială: se asociază deseori asociată cu traumatisme sau intervenții chirurgicale și cu apariția de cangrenă necrotizantă masivă la câteva ore de la debut.
  - a. Cazurile spontane sunt asociate cu infecția produsă de *Clostridium septicum* și neoplasme subiacente.
  - b. Durerea și aspectul toxic nu sunt proporționale cu semnele fizice. Pacienții sunt apatici și au sentimentul de moarte iminentă.
  - c. Pielea care acoperă zona afectată este marmorată, de culoare maro-bronz și edematoasă. Pot fi prezente crepitațiile. Din leziunile buloase curge un lichid serosangvinolent cu miros dulceag sau ca de șoarece.
  - d. Rata mortalității este de 12% pentru mionecroza extremităților, 63% pentru mionecroza trunchiului și >65% pentru mionecroza spontană.



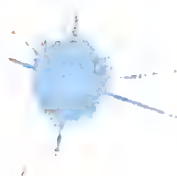
### Infecții neurologice cu sau fără șoc septic

1. Meningită bacteriană: majoritatea cazurilor întâlnite la adulți sunt cauzate de *S. pneumoniae* (30-50%) sau *N. meningitidis* (10-35%).
  - a. Triada caracteristică clasică (cefalee, meningism și febră) apare doar la jumătate până la două treimi dintre pacienți.
  - b. Hemoculturile sunt pozitive la 50-70% dintre pacienți.
  - c. Semnele predictive pentru o evoluție nefavorabilă includ meningită cauzată *S. pneumoniae*, comă, detresa respiratorie, hipotensiune arterială, proteinorahie > 2,5 g/L, glicorahie < 10 mg/dL, leucocite în sângele periferic < 5 000/μL și Na<sup>+</sup> seric < 135 mmol/L.
2. Abcese cerebrale: sunt deseori prezente fără semne sistemice. Manifestările clinice sunt mai degrabă ale unei leziuni cerebrale ocupatoare de spațiu.
  - a. 70% dintre pacienți prezintă cefalee și/sau status mintal alterat, 50% au semne neurologice de focar și 25% prezintă edem papilar.
  - b. Leziunile se dezvoltă dintr-un focar învecinat (de exemplu, sinuzită sau otită) sau în urma unor infecții hematogene (de exemplu, endocardită).
  - c. >50% dintre cazuri sunt polimicrobiene, implicând atât microorganisme aerobe (în principal streptococi), cât și anaerobe.
  - d. Mortalitatea este scăzută, dar morbiditatea este crescută (30-55%).
3. Abcese epidurale intracraniene și spinale (ICEA și SEA): cazurile de ICEA sunt rare în SUA, dar cele de SEA sunt în creștere ca frecvență. Ambele sunt mai des întâlnite în zone cu acces limitat la îngrijire medicală.
  - a. ICEA sunt în mod normal polimicrobiene și se manifestă cu febră, modificări ale statusului mintal și durere de gât.
  - b. SEA sunt cauzate în mod normal de focare hematogene (cel mai frecvent microorganism izolat fiind stafilococul) și se manifestă cu febră, sensibilitate spinală localizată și durere de spată.
4. Malarie cerebrală: ar trebui să fie luată în considerare de urgență la pacienții care au călătorit recent în zone endemice și care prezintă o afecțiune febrilă și semne neurologice.
  - a. Infecții fulminante cu *Plasmodium falciparum* sunt asociate cu febră > 40° C, hipotensiune arterială, icter, ARDS și hemoragii. Rigiditatea nucală și fotofobia sunt rare.
  - b. Infecțiile neidentificate au ca rezultat o rată a mortalității de 20-30%.

### Sindroame focale cu evoluție fulminantă

1. Mucormicoză rinocerebrală: se prezintă cu stare subfebrilă, durere redusă în sinusuri, diplopie, status mintal alterat, edem conjunctival, proptoză, leziuni ale palatului dur care respectă linia mediană și cornete nazale necrozate; în general, apare la pacienții cu sistem imunitar afectat.
2. Endocardită bacteriană acută: se manifestă cu febră, oboseală și stare de rău până în 2 săptămâni de la infecție și este asociată cu distrugere valvulară rapidă, edem pulmonar și abcese miocardice.
  - a. Cauzele includ *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus* și streptococi din grupele A, B sau G.
  - b. Deși se pot întâlni leziuni Janeway (macule hemoragice pe palme sau plante), alte fenomene embolice (de exemplu, peteșii, pete Roth, hemoragii subunghiale) sunt mai puțin frecvente.

- c. Sunt caracteristice distrugere valvulară rapidă, edemul pulmonar, hipotensiunea arterială, abcese miocardice, anomalii de conducere și aritmii, precum și embolii arteriali majori cu infarct tisular.
  - d. Rata mortalității este de 10-40%.
3. Antrax inhalator: este de mare interes, având în vedere potențialul de folosire a *Bacillus anthracis* ca agent de bioterorism.
    - a. Simptomele clinice sunt nespecifice, dar radiografiile toracice arată lărgire mediastinală, infiltrate pulmonare și revărsat pleural.
    - b. Meningita hemoragică apare la 38% dintre pacienți.
    - c. Este necesară terapia antimicrobiană de urgență, ideal cu un regim pluri-medicamentos în perioada prodromală.
  4. Gripa aviară (H5N1): prezentă în principal în Asia de Sud-Est după contactul cu păsări. Pacientul poate dezvolta rapid pneumonie bilaterală, ARDS și insuficiență multiplă de organe, rezultând în final moartea. Transmiterea de la om la om este rară.
  5. Sindromul pulmonar cu hantavirus: apare în principal după contactul cu rozătoare în zonele rurale din sud-vestul SUA, Canada și America de Sud.
    - a. Un prodrom viral nespecific poate progresa rapid la edem pulmonar, insuficiență respiratorie, insuficiență miocardică și moarte.
    - b. Într-un cadru epidemiologic potrivit, debutul timpuriu al trombocitopeniei poate diferenția acest sindrom de alte afecțiuni febrile.



Pentru mai multe informații, vezi Barlam T. F., Kasper D. L.: Approach to the Acutely Ill Infected Febrile Patient, cap. 121, p. 1023, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 27

### Urgențe oncologice

Urgențele la pacienții cu cancer pot fi clasificate în 3 grupuri: efecte ale expansiunii tumorilor, efecte metabolice sau hormonale mediate de producții tumorale și complicații ale tratamentului.

#### URGENTE ONCOLOGICE STRUCTURALE/OBSTRUCTIVE

Cele mai frecvent întâlnite probleme sunt sindromul de venă cavă superioară, revărsatul pericardic, compresia măduvei spinării, convulsii (Cap. 193) și/sau presiune intracraniană crescută; și obstrucții intestinale, urinare sau biliare. Ultimele trei afecțiuni sunt discutate în Cap. 276 din HPIM-18.

#### ■ SINDROMUL DE VENĂ CAVĂ SUPERIOARĂ

Obstrucția venei cave superioare reduce returul venos de la cap, gât și extremitățile superioare. Aproximativ 85% dintre cazuri sunt cauzate de cancerul pulmonar; limfomul și tromboza cateterului venos central pot fi, de asemenea,



cauze. Pacienții prezintă frecvent inflamații la nivelul feței, dispnee și tuse. În cazuri severe, tumorile mediastinale pot provoca obstrucția traheei. La examinarea fizică se observă dilatarea venelor gâtului și a venelor colaterale pe partea anterioară a peretelui toracic. Radiografiile toracice prezintă lărgirea mediastinului superior; 25% dintre pacienți au revărsat pleural pe partea dreaptă.

#### TRATAMENT Sindromul de venă cavă superioară

Pentru cancerul pulmonar cu alte celule decât cele mici, tratamentul de elecție este radioterapia; în cazul cancerului cu celule mici și al limfomului, pe lângă radioterapie este eficientă și adăugarea de chimioterapie. Simptomele reapar la 10-30% dintre pacienți și pot fi temporar rezolvate prin inserția de stenturi venoase. Cateterile centrale blocate care provoacă acest sindrom ar trebui înlăturate și ar trebui inițiată terapia cu anticoagulante.

#### ■ EFUZIUNEA/TAMPONADA PERICARDICĂ

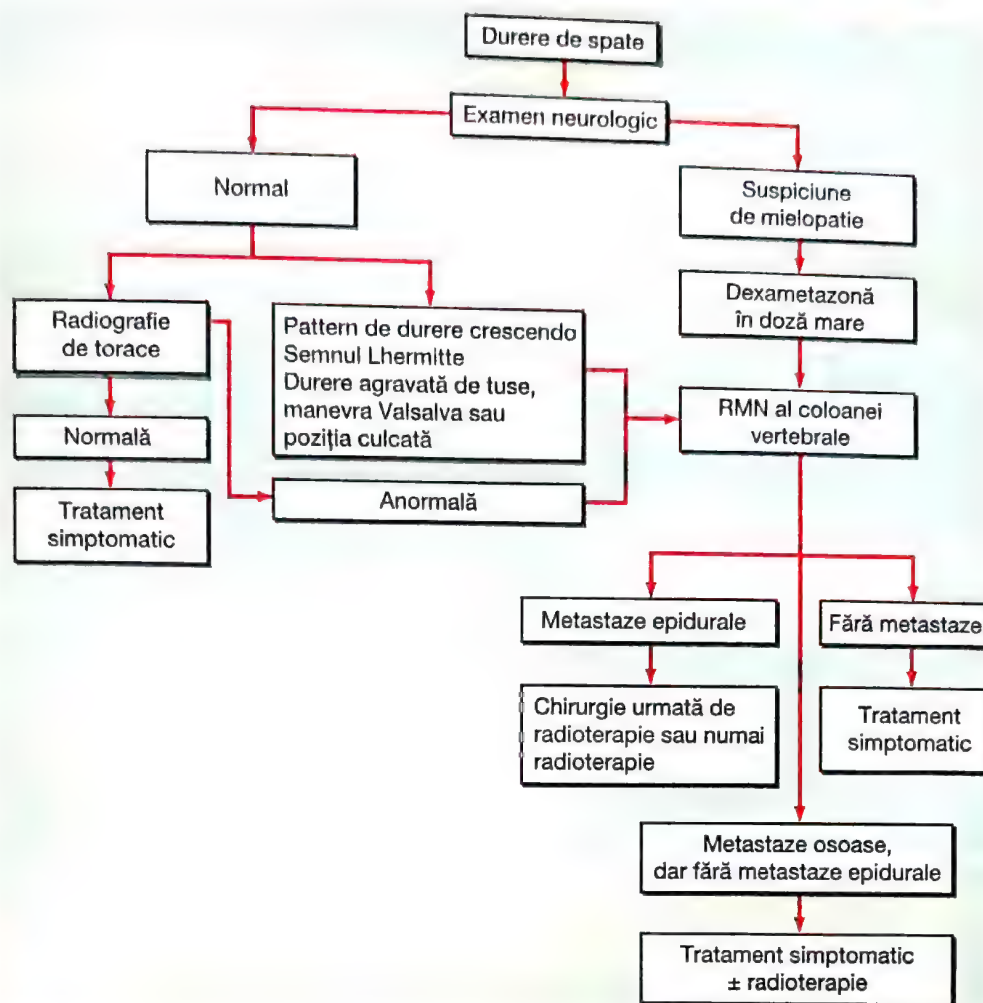
Acumularea de lichid în pericard împiedică umplerea corespunzătoare a cordului și reduce debitul cardiac. Cel mai frecvent întâlnit la pacienții cu cancer pulmonar sau de sân, leucemie sau limfom, tamponada pericardică poate să apară de asemenea și ca o complicație tardivă a radioterapiei mediastinale (pericardită constrictivă). Simptomele frecvent întâlnite sunt dispnee, tuse, durere tortacică, ortopnee și slăbiciune. Revărsatul pleural, tahicardia sinusală, distensia venoasă jugulară, hepatomegalia și cianoza sunt manifestări clinice întâlnite frecvent. Pulsul paradoxal, reducerea zgomotelor cardiace, pulsul alternant și frecătura pericardică sunt mai puțin frecvente în boala pericardică malignă decât în cea benignă. Pentru diagnostic se realizează ecocardiografia; pericardiocenteza poate arăta exsudat seros sau hemoragic, iar examenul citologic evidențiază celule maligne.

#### TRATAMENT Efuziunea/tamponada pericardică

Drenajul lichidului din sacul pericardic poate salva viața pacientului până la realizarea unei intervenții chirurgicale definitive (pericardiotomie sau pericardectomie).

#### ■ COMPRESIA MĂDUVEI SPINĂRII

Tumorile primare la nivelul măduvei spinării sunt rare, iar compresia acesteia este cel mai frecvent cauzată de metastazele epidurale de la corpurile vertebrale implicate în tumori, în special de la prostată, plămâni, sân, limfoame și mieloame primare. Pacienții prezintă dureri de spate, agravate în momentul în care sunt în poziție culcată, cu sensibilitate locală. Poate apărea pierderea controlului micțiunii și al defecației. La examinarea fizică se evidențiază pierderea sensibilității sub o linie orizontală la nivelul trunchiului (denumită *nivel senzorial*), care de obicei corespunde cu una sau două vertebre sub locul compresiei. Sunt întâlnite frecvent paralizia și spasticitatea membrelor inferioare și reflexe hiperactive cu flexie dorsală a degetelor la testul Babinski. Radiografiile de coloană vertebrală pot arăta eroziunea pediculilor (semnul „clipitul bufniței”), leziuni litice sau sclerotice de corp vertebral și colaps vertebral. Colapsul de sine stătător nu este un indicator de încredere pentru prezența unei tumori, acesta



**FIGURA 27-1** Managementul pacienților cu cancer care prezintă durere de spate.

fiind o manifestare a unei afecțiuni mult mai frecvent întâlnite, osteoporoza. La examenul RMN se poate vizualiza măduva spinării pe toată lungimea acesteia și determina extinderea implicării tumorii.

#### **TRATAMENT** Compresia măduvei spinării (Vezi Fig. 27-1)

Radioterapia plus administrarea de dexametazonă, 4 mg i.v. sau per os la 4 ore, este de succes în oprirea simptomelor la aproximativ 75% dintre pacienții care sunt diagnosticați cât încă sunt mobili. Intervenția chirurgicală are o rată de recuperare mai bună, dar poate fi extensivă (rezecția corpului vertebral cu stabilizarea coloanei vertebrale). Doar 10% dintre pacienții cu paralizia membrelor inferioare își recuperează abilitatea de a se deplasa.

### **SINDROAME PARANEOPLAZICE**

Majoritatea sindroamelor paraneoplastice au un debut insidios (Cap. 83). Hipercalcemia, sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH) și insuficiența suprarenală se pot manifesta ca urgențe medicale.

#### **■ HIPERCALCEMIA**

Cel mai frecvent întâlnit sindrom paraneoplastic, hipercalcemia apare la aproximativ 10% dintre pacienții cu cancer, în special la cei cu cancer pulmonar, de sân, cap și gât, renal și mielom. Resorbția osoasă mediată de proteina legată



de hormonal paratiroidian este cel mai frecvent întâlnit mecanism; în procesele osoase implicate în tumori interleukina 1 (IL-1), IL-6, factorul necrotic tumoral și factorul  $\beta$  de creștere pot acționa local. Pacienții prezintă de obicei simptome nespecifice: oboseală, anorexie, constipație, slăbiciune. Hipoalbuminemia asociată cu neoplasmul poate agrava simptomele pentru orice nivel de calciu seric existent deoarece mai mult calciu va fi liber în comparație cu cel legat proteic.

#### TRATAMENT Hipercalcemia

Hidratarea cu soluție salină, agenții antiresorbție (de exemplu, pamidronat, 60-90 mg i.v. timp de 4 ore, sau zoledronat, 4-8 mg i.v.) și glucocorticoizii reduc nivelul calciului în mod semnificativ în 1-3 zile. Efectele tratamentului durează de obicei câteva săptămâni. Tratamentul procesului malign subiacent este, de asemenea, important.

#### ■ SIADH

Indus de acțiunea arginin-vasopresină produsă de anumite tumori (în special cancerul pulmonar cu celule mici), SIADH este caracterizat prin hiponatremie, urină inadecvat de concentrată, și excreție ridicată de sodiu prin urină în absența depleției de volum. Majoritatea pacienților cu SIADH sunt asimptomatici. Atunci când valorile serice ale sodiului scad sub 115 meq/L, pacienții prezintă anorexie, depresie, letargie, iritabilitate, confuzie, slăbiciune și modificări de personalitate.

#### TRATAMENT SIADH

Restricția aportului de apă controlează formele minore. Demeclociclina (150-300 mg p.o. x 3-4/zi) inhibă efectele vasopresinei asupra tubulilor renali, dar are un debut lent al acțiunii (o săptămână). Tratamentul procesului malign subiacent este, de asemenea, important. Dacă pacientul prezintă modificări ale statusului mintal cu valori ale sodiului seric  $<115$  mmol/L, perfuzia de soluție salină normală plus furosemid pentru creșterea eliberării de apă liberă pot oferi o îmbunătățire rapidă a stării generale. Rata de corecție nu ar trebui să depășească 0,5-1 meq/L pe oră. Modificări mai rapide pot produce schimburi de lichide care duc la leziuni pe creier.

#### ■ INSUFICIENȚA SUPRARENALIANĂ

Infiltrația glandelor suprarenale produsă de o tumoră și distrugerea acestora ca urmare a hemoragiei sunt două dintre cele mai frecvent întâlnite cauze. Simptome cum ar fi greața, vărsăturile, anorexia și hipotensiunea arterială ortostatică pot fi atribuite unui cancer progresiv sau efectelor secundare a tratamentului. Anumite tratamente (de exemplu, ketoconazol, aminoglutetimidă) pot interfera în mod direct cu sinteza steroizilor în glandele suprarenale.

#### TRATAMENT Insuficiența suprarenaliană

În urgențe, un bolus de 100 mg i.v. de hidroclortizon este urmat de perfuzie continuă cu 10 mg/oră. În circumstanțe neurgente, dar stresante, se administrează 100-200 mg/zi p.o. de hidroclortizon ca doză de început, redus apoi treptat la 15-37,5 mg/zi pentru întreținere. Fludrocortizonul (0,1 mg/zi) poate să fie necesar în prezența hiperkaliemiei.

**TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR**

Complicațiile tratamentului cancerului pot apărea în mod acut sau doar la mulți ani după tratament. Toxicitatea poate fi legată de agenții folosiți pentru tratarea cancerului sau de răspunsul cancerului la tratament (de exemplu, lăsarea unei perforații într-un organ cavităar sau complicații metabolice cum ar fi sindromul de liză tumorală). Mai multe complicații de tratament se prezintă ca urgențe. Febra și neutropenia, precum și sindromul de liză tumorală vor fi discutate aici; altele sunt discutate în [Capitolul 276](#) din HPIM-18.

**■ FEBRA ȘI NEUTROPENIA**

Mulți pacienți cu cancer sunt tratați cu agenți mielotoxici. Atunci când numărul granulocitelor din sângele periferic  $<1\,000/\mu\text{L}$ , riscul apariției infecției este crescut substanțial (48 de infecții/100 de pacienți). Un pacient neutropenic care prezintă febră ( $>38^\circ\text{C}$ ) ar trebui să fie supus unei examinări fizice cu atenție specială asupra leziunilor dermei, a mucoaselor, a locurilor cateterelor i.v. și a zonei perirectale. Două seturi de hemoculturi din diferite locuri ar trebui să fie realizate și, de asemenea, o radiografie toracică, și orice teste adiționale dictate de anamneză și examinarea fizică. Orice colecție de lichid ar trebui analizată și urina și/sau alte lichide examinate la microscop pentru a căuta semne de infecție.

**TRATAMENT**      Febra și neutropenia

După obținerea probelor de cultură, toți pacienții trebuie să primească tratament i.v. cu antibiotice cu spectru larg (de exemplu, ceftazidim, 1 g la 8 ore). Dacă infecția este localizată, schema de antibiotice trebuie concepută pentru a viza microorganismele ce pot să cauzeze infecția. De obicei, terapia trebuie începută cu un agent sau agenți care vizează atât microorganisme Gram-negative, cât și Gram-pozitive. Dacă febra se rezolvă, tratamentul ar trebui să continue până la dispariția neutropeniei. Dacă neutropenia febrilă persistă după 7 zile, ar trebui să se adăuge și amfotericină B (sau alt agent antifungic cu spectru larg) la regimul de antibiotice.

**■ SINDROMUL DE LIZĂ TUMORALĂ**

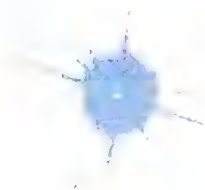
Atunci când tumorile cu creștere rapidă sunt tratate cu scheme eficiente de chimioterapie, celulele canceroase distruse pot elibera în cantități mari produși de descompunere a acizilor nucleici (în principal acid uric), potasiu, fosfat și acid lactic. Creșterea cantității de fosfat poate duce la hipocalcemie. Cantitatea crescută de acid uric, mai ales în debutul acidozei, poate precipita tubii renali și duce la insuficiență renală. Insuficiența renală poate exacerba hipercalemia.

**TRATAMENT**      Sindromul de liză tumorală

Prevenirea este cea mai bună abordare. Se menține hidratarea cu 3 L/zi soluție salină, pH-ul urinar  $>7$  cu administrarea de bicarbonat și se începe administrarea de allopurinol,  $300\text{ mg}/\text{m}^2$  pe zi, cu 24 de ore înainte de debutul chimioterapie. Odată începută chimioterapia, monitorizați electroliții serici la fiecare 6 ore. Dacă după 24 de ore, acidul uric ( $>8\text{ mg}/\text{dL}$ ) și creatinina serică ( $>1,6\text{ mg}/\text{dL}$ ) sunt crescute, administrarea de rasburicase (urat



oxidază recombinantă), 0,2 mg/kg corp i.v., reduce valoarea acidului uric. Dacă potasiul seric este  $>6$  meq/L și apare insuficiența renală, ar putea fi nevoie de dializă. Valorile calciului trebuie menținute în limite normale.



Pentru mai multe informații, vezi Finberg R.: *Infections in Patients with Cancer*, cap. 86, p. 712; Jameson J. L., Longo D. L.: *Paraneoplastic Syndromes; Endocrinologic/Hematologic*, cap. 100, pag. 826, și Gucaip R., Dutcher J.: *Oncologic Emergencies*, cap. 276, p. 2266, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 28

### Șocul anafilactic



#### DEFINIȚIE

O reacție sistemică de hipersensibilitate la contactul cu un alergen ce poate pune în pericol viața pacientului; aceasta poate apărea la câteva minute de la expunerea la o substanță iritantă. Manifestările clinice includ probleme respiratorii, prurit, urticarie, inflamarea mucoaselor, probleme gastrointestinale (inclusiv greață, vărsături, dureri abdominale și diaree) și colaps vascular. Aproape orice alergen poate declanșa o reacție anafilactică, dar printre cei mai frecvenți alergeni găsim proteine, cum ar fi antiseruri, hormoni, extracte cu polen, venin de Hymenoptera și alimente; medicamente, în special antibiotice; și agenți de diagnostic cum ar fi substanțe de contrast cu administrare i.v.. Atopia nu pare să predisună la anafilaxie ca urmare a expunerii la penicilină sau venin. Reacțiile anafilactice la transfuzii sunt discutate în [Cap. 9](#).

#### MANIFESTĂRI CLINICE

Timpul până la debut este variabil, dar simptomele apar de obicei la câteva secunde până la câteva minute de la expunere la antigenul în cauză.

- Respiratorii: inflamația mucoaselor, răgușeală, stridor, wheezing.
- Cardiovasculare: tahicardie, hipotensiune arterială.
- Cutanate: prurit, urticarie, angioedema.

#### DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe istoricul expunerii la diferite substanțe cu dezvoltarea ulterioară a complexului de simptome caracteristic.

#### TRATAMENT

##### Șocul anafilactic

Simptomele moderate cum ar fi pruritul și urticaria pot fi controlate prin administrarea de 0,3-0,5 mL de epinefrină (adrenalină) 1:1 000 (1 mg/mL) s.c. sau i.m., cu repetarea dozei după nevoie la intervale de 5 până la 20 de minute în cazul reacțiilor severe.

O perfuzie i.v. ar trebui să fie inițiată pentru administrarea de 2,5 mL de soluție cu epinefrină 1:10 000 la intervale de 5 până la 10 minute, și, în caz de hipotensiune arterială refractară, ser fiziologic normal, și agenți vasopresori, de exemplu, dopamină.

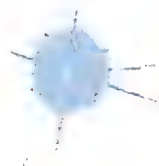
Epinefrina are efecte atât  $\alpha$ -colinergice, cât și  $\beta$ -colinergice, având ca rezultat o vasoconstricție și relaxare a musculaturii netede bronșice. Beta-blocanțele sunt relativ contraindicate la persoanele cu risc de dezvoltare a șocului anafilactic.

Dacă este necesar, ar trebui folosite următoarele tratamente:

- Antihistaminice, de exemplu, difenhidramina 50-100mg i.m sau i.v.
- Albuterol nebulizat sau aminofilină 0,25-0,5 g i.v. pentru bronhospasm.
- Oxigen.
- Glucocorticoizi (medrol 0,5-1 mg/kg i.v.); nu este folositor pentru manifestări acute, dar poate împiedica reapariția hipotensiunii arteriale, a bronhospasmului sau a urticariei.
- Pentru materialele antigenice injectate la nivelul unei extremități se iau în considerare: folosirea unui garou proximal de locul administrării, 0,2 mL de epinefrină 1:1 000 la locul administrării, înlăturarea acului insectei dacă este prezent.

### ■ PROFILAXIE

Măsurile de prevenire includ: evitarea antigenului provocator, acolo unde este posibil; testarea pielii și desensibilizarea la diverse substanțe, cum ar fi penicilina și veninul de Hymenoptera, dacă este necesar. Persoanele alergice trebuie să poarte o brățară de avertizare și să aibă acces imediat la o trusă cu epinefrină (neexpirată).



Pentru mai multe informații, vezi Austen K. F.: Allergies, Anaphylaxis and Systemic Mastocytosis, cap. 317, p. 2707, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 29

### Mușcături, înțepături și intoxicații cu venin de organisme marine

#### MUȘCĂTURI DE MAMIFERE

- Anual în SUA se produc aproximativ 300 de mușcături de câini și pisici la 100 000 de locuitori, cele mai multe dintre acestea fiind produse de animale domestice.
- În general, microflora de la nivelul plăgii mușcate reflectă flora orală a animalului care a produs-o.
- Prin intermediul mușcăturilor produse de diferite animale se pot transmite turbarea și tularemia.

#### ■ MUȘCĂTURI DE CÂINE

- **Epidemiologie:** Câinii mușcă  $\geq 4,7$  milioane de oameni pe an, cauzând 80% dintre toate mușcăturile de animale; 15-20% dintre aceste mușcături se infectează.
- **Bacteriologie:** include microorganisme aerobe și anaerobe, cum ar fi streptococi  $\beta$ -hemolitici; *Eikenella corrodens*; *Capnocytophaga canimorsus*; și specii de *Pasteurella*, *Staphylococcus*, *Actinomyces* și *Fusobacterium*.



- **Caracteristici clinice:** de obicei se manifestă în primele 8-24 de ore după mușcătură ca celulită locală cu secreție purulentă, câteodată cu miros urât. Se poate produce răspândirea sistemică a infecției (de exemplu, bacteriemie, endocardită, abcese cerebrale). Infecția cu *C. canimorsus* se manifestă ca sindrom septicemic, CID și insuficiență renală, în special la pacienții splenectomizați, cu disfuncție hepatică sau imunosupresați.

#### ■ MUȘCĂTURI DE PISICI

- **Epidemiologie:** mușcăturile și zgârieturile de pisică se infectează în > 50% dintre cazuri.
- **Bacteriologie:** include microorganisme similare cu cele implicate în mușcăturile de câine. *Pasteurella multocida* și *Bartonella henselae*, vectorul bolii zgârieturii de pisică, sunt patogeni importanți asociați cu pisicile.
- **Caracteristici clinice:** infecțiile *P. multocida* pot provoca inflamații și secreții purulente în primele câteva ore după mușcătură. Se poate produce diseminare (de exemplu, bacteriemie, pneumonie). Din cauza penetrării țesuturilor profunde de către incisivii ascuțiți și înguști ai felinelor, mușcăturile de pisică sunt mult mai probabile să provoace artrită septică și osteomielită decât cele de câine.

#### ■ ALTE MUȘCĂTURI PROVOCATE DE MAMIFERE NEUMANE

- Maimuțele din Lumea Veche (speciile *Macaca*): prin mușcături se poate transmite virusul herpes B (*Herpesvirus simiae*), care provoacă infecții ale SNC cu rată ridicată de mortalitate.
- Morsele, focile, urșii polari: mușcăturile pot cauza o infecție supurativă cronică, numită *deget de focă*, cauzată probabil de speciile de *Mycoplasma*.
- Mici rozătoare (și prădătorii lor): mușcăturile pot transmite febra mușcăturii de șobolan cauzată de *Streptobacillus moniliformis* (în SUA) sau *Spirillum minor* (în Asia).
  - Febra mușcăturii de șobolan apare după ce plaga inițială s-a vindecat, o trăsătură ce o diferențiază de o infecție acută a mușcăturii.
- Infecțiile cu *S. moniliformis* se manifestă la 3-10 zile după mușcătură cu febră, frisoane, mialgii, dureri de cap și artralгии severe migratorii urmate de un rash maculopapular la nivelul palmelor și al tălpilor. Boala poate progresa la abcese metastatice, endocardită, meningită și pneumonie.
  - Febra Haverhill este o infecție cu *S. moniliformis* dobândită prin laptele sau apa contaminată și are manifestări similare cu acelea descrise mai sus.
    - Infecțiile cu *S. minor* provoacă durere locală, inflamație roșie-violacee la nivelul mușcăturii, limfangită și limfadenopatie regională la 1-4 săptămâni după mușcătură, cu evoluție spre o afecțiune sistemică nespecifică.

#### ■ MUȘCĂTURĂ UMANĂ

- **Epidemiologie:** mușcăturile umane se infectează în 10-15% dintre cazuri.
  - Afecțiunile ocluzionale sunt provocate de mușcături: leziunile de *pumn încheștat* apar atunci când pumnul unui individ lovește dinții altuia și sunt predispuse la infecții serioase.
  - Leziunile de pumn încheștat sunt mai frecvente și în mod tipic determină infecții mai grave (de exemplu, artrită septică, tenosinovită).
- **Bacteriologie:** vezi [Tabelul 29-1](#).

**TABELUL 29-1 MANAGEMENTUL PLĂGILOR INFECTATE CA URMARE A MUȘCĂTURILOR DE ANIMALE ȘI OM**

Specia	Patogeni izolați în mod frecvent	Antibiotic(e) <sup>a</sup> preferate	Alternative pentru pacienții alergici la penicilină	Profilaxia recomandată pentru plăgile neinfectate timpuriu	Alte lucruri de luat în considerare
<b>Câine</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , anaerobi, <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Amoxicilină/clavulanat (250-500 mg p.o. x 3/zi) sau ampicilină/sulbactam (1,5-3 g i.v. la 6 ore	Clindamicină (150-300 mg p.o. x 4/zi) plus fie TMP-SMX (1 tabletă DS p.o. x 2/zi) sau ciprofloxacină (500 mg p.o. x 2/zi)	Câteodată <sup>b</sup>	Luați în considerare profilaxia pentru rabie
<b>Pisică</b>	<i>P. multocida</i> , <i>S. aureus</i> , anaerobi	Amoxicilină/clavulanat sau ampicilină/sulbactam ca mai sus	Clindamicină plus TMP-SMX ca mai sus sau o fluorochinolonă	De obicei	Luați în considerare profilaxia pentru rabie. Evaluati dacă există penetra- rea articulației/a osului
<b>Om, ocluzi- onal</b>	<i>S. viridans</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , anaerobi	Amoxicilină/clavulanat sau ampicilină/sulbactam ca mai sus	Eritromicină (500 mg p.o. x 4/zi) sau o fluorochinolonă	Întotdeauna	Evaluati dacă există implica- rea tendonului, a nervului sau a articulației
<b>Om, pumn încleștat</b>	La fel ca pentru ocluzio- nală plus <i>Eikenella cor- rodens</i>	Ampicilină/sulbactam ca mai sus sau imipenem (500 mg la 6 ore)	Cefoxitină <sup>c</sup>	Întotdeauna	Evaluati dacă există implica- rea tendonului, a nervului sau a articulației
<b>Maimuță</b>	La fel ca pentru mușcătura umană	La fel ca pentru mușcătura umană	La fel ca pentru mușcătura uma- nă	Întodeauna	Pentru macaci, luați în consi- derare profilaxia pentru virus B cu aciclovir

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 29-1 MANAGEMENTUL PLĂGILOR INFECTATE CA URMARE A MUȘCĂTURILOR DE ANIMALE ȘI OM (CONTINUARE)

Specia	Patogeni izolați în mod frecvent	Antibiotic(e) <sup>a</sup> preferate	Alternative pentru pacienții alergici la penicilină	Profilaxia recomandată pentru plăgile neinfectate timpuriu	Alte lucruri de luat în considerare
Șerpi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium</i> spp.	Ampicilină/sulactam ca mai sus	Clindamicină plus TMP-SMX ca mai sus sau o fluorochinolonă	Câteodată, în special pentru șerpii veninoși	Antivenin pentru mușcăturile produse de șerpi veninoși
Rozătoare	<i>Streptobacillus moniliformis</i> , <i>Leptospira</i> spp., <i>P. multocida</i>	Penicilină VK (500 mg p.o. x 4/zi)	Doxicilină (100 mg p.o. x 2/zi)	Câteodată	—

<sup>a</sup> Alegerea antibioticelor trebuie să aibă la bază rezultatele culturilor atunci când acestea sunt disponibile. Aceste sugestii pentru terapie empirică trebuie să fie adaptate circumstanțelor individuale și condițiilor locale. Schemele cu antibiotice i.v. trebuie folosit pentru pacienții spitalizați. O singură doză i.v. de antibiotic poate fi administrată pacienților care vor fi externați după managementul inițial.

<sup>b</sup> Antibioticele profilactice sunt recomandate pentru plăgile severe sau de mari dimensiuni, plăgi faciale și leziuni de strivire; când s-ar putea să fie implicate oase sau articulații; și când sunt prezentă alte afecțiuni subiacente (vezi textul)

<sup>c</sup> Poate fi periculos pentru pacienții cu hipersensibilitate imediată la penicilină

**Abrevieri:** DS, de potență dublă, TMP-SMX trimetoprim-sulfametaxazol.

## TRATAMENT

## Mușcăturile de mamifere

- *Tratamentul plăgii:* închiderea plăgii este controversată în cazul leziunilor prin mușcătură. După curățarea plăgii, rănilor faciale sunt în general suturate din motive cosmetice și pentru că fluxul facial abundent de sânge reduce riscul de infecție. Pentru plăgile cu alte localizări mulți specialiști nu încearcă închiderea primară, preferând în schimb să irige din plin rana, debridarea chirurgicală a țesutului mort, înlăturarea corpurilor străini din plagă și apropierea marginilor. Închiderea primară întârziată poate fi realizată după ce riscul infecției a trecut. Păgile prin înțepare determinate de mușcătura de pisică nu trebuie suturate din cauza ratei ridicate de infecție a acestora.
- *Tratamentul antibiotic:* vezi Tabelul 29-1. Antibioticele sunt în mod normal administrate pentru 3-5 zile ca profilaxie sau pentru 10-14 zile ca tratament pentru infecții apărute.
- *Alte tipuri de profilaxie:* profilaxia pentru turbare (imunizarea pasivă cu imunoglobulină pentru rabie și imunizare activă cu vaccin antirabic) ar trebui să fie administrată în urma consultării cu autoritățile publice locale și regionale. Un rapel pentru tetanos la pacienți imunizați precedent, dar care nu au mai avut unul în ultimii 5 ani ar trebui să fie luat în considerare, precum și imunizarea primară și administrarea de imunoglobulină tetanică pentru pacienți care nu au fost vaccinați anterior.

## MUȘCĂTURILE DE ȘERPI VENINOȘI

- **Epidemiologie:** în întreaga lume se produc anual 1,2-5,5 milioane de mușcături de șarpe, cu 421 000-1 841 000 de intoxicații și 20 000-94 000 de decese.
  - Rata mușcăturilor este cea mai ridicată în climatele temperate și tropicale unde populația trăiește cu ajutorul agriculturii practicate manual.
  - Diferențierea între speciile de șerpi veninoase și neveninoase poate fi dificilă; coloritul este extrem de derutant.
- **Caracteristici clinice:** veninul de șarpe este un amestec complex de enzime și alte substanțe care promovează hemoragia, provoacă necroza țesuturilor, afectează cascada coagulării, inhibă impulsurile nervilor periferici și afectează funcțiile organelor.
  - Prezentarea specifică diferă într-o anumită măsură de la specie la specie.
  - Simptomele sistemice sunt: hipotensiune arterială, edem pulmonar, hemoragii, alterarea statusului mintal sau paralizie (inclusiv a mușchilor respiratori).
- **Prognosticul:** rata generală a mortalității pentru mușcăturile veninoase de șarpe este de < 1% dintre victimele din SUA cărora li se administrează anti-venin; majoritatea deceselor survenite în urma mușcăturilor șerpilor veninoși sunt cauzate de șerpi din familia Crotalus (crotalul cu spate de diamante).

## TRATAMENT

## MUȘCĂTURILE DE ȘERPI VENINOȘI

## TRATAMENTUL PE TEREN

- Duceți victima cât mai repede la spital.
- Puneți extremitatea mușcată în atelă pentru a o menține la nivelul cordului cu scopul de a reduce sângerarea și disconfortul.



- *Evitați* inciziile în rana mușcată, scăderea temperaturii, consultul vindecătorilor tradiționali, garourile și șocul electric.
- Dacă se poate identifica specia șarpelui care a produs mușcătura și se cunoaște că veninul acesta este primar neurotoxic, poate fi folosit pansamentul cu presiune (imobilizarea întregului membru într-un bandaj la o presiune de 40-70 mmHg pentru membrele superioare sau 55-70 mmHg pentru membrele inferioare). Victima trebuie transportată la spital pe o targă, deoarece mersul va dispersa veninul de la locul inoculării indiferent de locația anatomică a acesteia.

## ÎNGRIJIREA ÎN SPITAL

- Se monitorizează cu atenție semnele vitale, ritmul cardiac, diureza și saturația de O<sub>2</sub>, se urmăresc semnele de disfuncție a nervilor cranieni (de exemplu, ptoza palpebrală) care ar putea precede probleme de deglutiție sau insuficiență respiratorie.
- Se observă nivelul inflamației și circumferința membrului afectat la fiecare 15 minute până la stabilizarea inflamației.
- Inițial, șocul se tratează cu soluție salină izotonă (20-40 mL/kg corp i.v.); dacă hipotensiunea persistă, se încearcă albumină 5% (10-20 mL/kg corp i.v.) și substanțe vasopresoare.
- Se începe căutarea din timp a antiveninului potrivit, specific, în toate cazurile de mușcături de șarpe veninos în care se cunoaște specia. În SUA, există un sistem de asistență non-stop pentru centrele regionale de control al intoxicațiilor.
  1. Orice dovadă de intoxicație sistemică cu venin (simptome sau semne sistemice, anomalii la testele de laborator) și orice manifestări semnificative, progresive local (de exemplu, inflamație care a trecut dincolo de o articulație sau care implică mai mult de jumătate din membrul mușcat) sunt indicații clare pentru administrarea de antivenin.
  2. Medicii care tratează pacientul ar trebui să solicite îndrumări de la experți pe tema mușcăturilor de șarpe în ceea ce privește indicațiile și dozajul antiveninului. Durata administrării de antivenin depinde de specia de șarpe, dar dozele multiple nu sunt eficiente în stoparea reacțiilor la mușcătură care s-au instalat deja (de exemplu, insuficiență renală, paralizie, necroză).
  3. Calitatea antiveninului variază; frecvența reacțiilor anafilactice poate depăși 50%, determinând autoritățile să recomande pretratament cu antihistaminice i.v. (difenhidramină, 1 mg/kg corp până la un maxim de 100 mg; și cimetidină, 5-10 mg/kg corp până la un maxim de 300 mg) sau chiar o doză profilactică s.c. sau i.m. de epinefrină (0,01 mg/kg corp, maxim 0,3 mg). CroFab, un antivenin folosit în SUA împotriva speciilor nord-americane de șerpi cu clopoței, are asociat un risc redus de inducere a reacțiilor alergice.
  4. La pacienții cu semne obiective de disfuncții neurologice ar trebui realizat un test cu inhibitori de acetilcolinesterază, pentru că acest tratament poate determina îmbunătățirea stării neurologice la pacienți mușcați de șerpi cu neurotoxine postsinaptice
- Ridicați extremitatea mușcată odată ce administrarea de antivenin a început.
- Realizați un rapel pentru tetanos.
- Evaluați pacientul pentru sindromul de compartiment muscular.

- Pacienții cu semne de intoxicație cu venin trebuie ținuti sub observație cel puțin 24 de ore în spital. Cei cu mușcături „uscate” ar trebui ținuti sub observație cel puțin 8 ore pentru că simptomele sunt în general întârziate.

### INTOXICAȚII CU VENIN CAUZATE DE ORGANISME MARINE

- Mare parte din managementul intoxicațiilor cauzate de animalele marine este de suport în mediul în care s-a produs.

#### ■ NEVERTEBRATE

- **Etiologie:** leziuni cauzate de cnidocitele (celule înțepătoare) hidroizilor, ale coralului de foc și ale meduzelor. Anemonele de mare și Galera portugheză provoacă simptome similare, care diferă în severitate. Alte nevertebrate (de exemplu, bureții de mare, viermii anelizi, aricii de mare) au țepi care pot provoca înțepături dureroase.
- **Semne clinice:** durerea (arsuri, furnicături și pulsații), pruritul și paresteziile apar imediat la locul mușcăturii. Au fost descrise simptome neurologice, gastrointestinale, renale, cardiovasculare, respiratorii, reumatologice și oculare.

#### TRATAMENT

#### Intoxicații cauzate de organisme marine nevertebrate

- Decontaminați imediat pielea cu oțet (acid acetic 5%). În funcție de specia care a provocat înțepătura pot fi eficiente alcoolul sanitar (izopropanol 40-70%), praful de copt, papaină (utilizată pentru frăgezirea cărnii), suc de lămâie sau lime, amoniu de casă, uleiul de măsline sau zahărul.
- Bărbierirea pielii în zona afectată s-ar putea să ajute la înlăturarea nematocisturilor.
- După decontaminare se pot folosi anestezice topice, antihistaminice sau loțiunile cu steroizi.
- Pentru durerea persistentă poate fi necesară administrarea de narcotice.
- Spasmele musculare răspund la diazepam (2-5 mg titrat ascendent după nevoie) sau administrare i.v. de gluconat de calciu 10% (5-10 mL).

#### ■ VERTEBRATE

- **Etiologie:** multe vertebrate marine, inclusiv pisicile de mare, peștii scorpi-on (de exemplu, peștele-leu și peștele de piatră) și rechinii veninoși cu coarne pot produce la om intoxicații cu venin.
- **Caracteristici clinice:** depind de peștele care a provocat înțepătura.
  - Pisicile de mare: produc intoxicație cu venin, cât și o leziune traumatică. Veninul provoacă o durere imediată, intensă, care poate persista până la 48 de ore. Plaga devine deseori ischemică și se vindecă greu. Efectele sistemice pot include slăbiciune, aritmii, hipotensiune arterială, paralizie și, în cazuri rare, moarte.
  - Peștele de piatră: din cauza neurotoxicității veninului acestui animal, înțepăturile pot pune viața în pericol, decesul producându-se în 6-8 ore de la incident. Durerea locală este imediată și intensă și poate dura mai multe zile. Efectele sistemice sunt similare cu cele produse de pisicile de mare.



## TRATAMENT

## Intoxicații cauzate de organisme marine vertebrate

- Scufundați imediat partea afectată în apă caldă (45°C) timp de 30-90 de minute sau până când durerea se reduce semnificativ. Repetați terapia cu apă caldă în cazul în care durerea revine.
- După administrarea de anestezic local examinați, debridați și irigați viguros plaga.
- Pentru înțepăturile produse de peștele de piatră și cele serioase de pește scorpion există antivenin. În SUA, contactați cel mai apropiat centru regional de control al otrăvurilor.
- Lăsați plaga să se vindece *per secundam* sau să fie tratată prin închidere primară întârziată.
- Actualizați vaccinarea antitetanică.
- Pentru plăgile serioase sau pacienții imunocompromiși luați în considerare tratamentul profilactic cu antibiotice empirice pentru *Staphylococcus* și *Streptococcus*. Acoperirea antibioticelor ar trebui extinsă să includă și speciile de *Vibrio* dacă plaga este suturată *per primam*.

## OTRĂVIRI MARINE

## ■ CIGUATERA

- **Epidemiologie:** cea mai frecvent întâlnită toxinfecție alimentară nebacteriană asociată cu pește din SUA, majoritatea cazurilor fiind întâlnite în Florida și Hawaii.
  - Include aproape în mod exclusiv pești marini de coral tropicali și subtropicali, care pot fi găsiți în Oceanul Indian, Pacificul de Sud și Marea Caraibelor.
  - 75% dintre cazurile întâlnite în afara Hawaii implică baracuda, bibanul, știuca mică sau *Caranx lugubris*.
- **Patogeneză:** sindromul ciguatera este asociat cu cel puțin cinci toxine care pot fi regăsite în dinoflagelatele fotosintetizatoare și se acumulează în lanțul trofic. Există trei ciguatoxine principale – CTX-1, -2 și -3 – care se găsesc în carnea și viscerele peștilor ciguaterici; în general, nu sunt afectate de factori externi (de exemplu, căldură, temperaturi reduse, înghețarea peștelui, acidul gastric) și nu afectează carnea peștelui (de exemplu, miros, culoare sau gust).
- **Caracteristici clinice:** teoretic toți pacienții sunt afectați în primele 24 de ore; majoritate resimt simptome în primele 2-6 ore. Diagnosticul se realizează clinic.
  - Simptomele pot fi numeroase (> 150 identificate) și includ diaree, vărsături, dureri abdominale, semne neurologice (de exemplu, parestezii, paralizie, ataxie), rash maculopapular sau vezicular și instabilitate hemodinamică.
  - Un simptom patognomonic – inversarea sensibilității tactile rece-cald – apare în 3-5 zile și poate rămâne prezent luni întregi.
  - Determină rareori decesul pacientului.

**TRATAMENT Ciguatera**

- Terapia este de susținere și se bazează pe simptomele prezente.
- Dușurile reci, hidroxizina (25 mg p.o., la 6-8 ore) sau amitriptilina (25 mg p.o. x 2/zi) pot ameliora pruritul și disestezia
- În perioada de recuperare, pacientul ar trebui să evite consumul de pește, crustacee, uleiuri de pește, sosuri de pește sau crustacee, alcool, alune și uleiuri cu alune.

**■ INTOXICAȚIA PARALITICĂ DETERMINATĂ DE CRUSTACEE**

- **Etiologie:** indusă de ingerarea microorganismelor care se hrănesc prin filtrare, contaminate (de exemplu, scoici, scoici de apă dulce, stridii, midii), care concentrează toxine chimice solubile în apă, stabile la căldură și acizi.
  - Cea mai bine descrisă și frecvent identificată toxină paralytică a crustaceelor este saxitoxina.
  - Toxinele paralytice nu pot fi distruse prin procedeele de gătit normală.
- **Caracteristici clinice:** parestezia orală (inițial furnicături și senzația de arsură, apoi parestezii) apare în câteva minute până la câteva ore și progresează pentru a include gâtul și extremitățile distale. Paralizia flască și insuficiența respiratorie pot apărea după 2-12 ore.

**TRATAMENT Intoxicația paralytică determinată de crustacee**

- Dacă pacienții se prezintă în câteva ore de la ingestie, lavajul și irigarea gastrică cu 2 litri de soluție de bicarbonat de sodiu 2% pot fi de ajutor, așa cum poate fi și administrarea de cărbune activat (50-100 g) și laxative care nu conțin magneziu (de exemplu, sorbitol, 20-50 g).
- Pacientul trebuie monitorizat pentru paralizia respiratorie cel puțin 24 de ore.

**■ SCOMBROID**

- **Etiologie:** intoxicație histaminică datorată descompunerii bacteriene a peștilor scrombroizi (ton, macrou, pește ac, wahoo etc.) înghețați sau conservați necorespunzător.
  - Acest sindrom poate fi provocat și de peștii nonscombroizi (de exemplu, sardine, hering, bluefish).
  - Peștii afectați s-ar putea să aibă un gust puternic metalic sau piperat, dar pot avea aspect și miros normale.
  - Din cauza descompunerii inegale în pește, nu toate persoanele care mănâncă din același pește se pot îmbolnăvi.
- **Caracteristici clinice:** în 15-90 de minute de la ingestie, pacienții prezintă înroșirea feței (exacerbata de expunerea la ultraviolete), prurit, urticarie, edem angioneurotic, bronhospasm, simptome intestinale și hipotensiune arterială.
  - În general, simptomele dispar în 8-12 ore.
  - La pacienții care în momentul intoxicației iau izoniazidă simptomele s-ar putea să fie mai grave din cauza inhibării histaminazei din tractul digestiv.



**TRATAMENT** Intoxicația cu scombroidi

- Tratamentul constă în administrarea de antihistaminice ( $H_1$  sau  $H_2$ ).
- Dacă bronhospasmul este sever, se poate folosi un bronhodilatator inhalator sau epinefrină injectabilă.

**MUȘCĂTURILE ȘI ÎNȚEPĂTURILE DE ARTROPODE****MUȘCĂTURA DE CĂPUȘĂ ȘI PARALIZIA DE CĂPUȘĂ**

- **Epidemiologie:** căpușele sunt vectori patogeni importanți (de exemplu, boala Lyme, babesioza, anaplasmoza, ehrlichioza) în SUA.
- **Etiologie:** în timp ce căpușele se hrănesc cu sângele gazdelor, secrețiile lor pot produce reacții locale, transmite patogeni diverși, induce o afecțiune febrilă sau provoacă paralizie. Căpușele moi rămân atașate mai puțin de o oră, în vreme ce căpușele tari se pot hrăni și mai mult de o săptămână.
- **Caracteristici clinice:** cu excepția bolilor transmise de căpușe, majoritatea manifestărilor mușcăturilor de căpușe sunt autolimitante după înlăturarea căpușei.
  - Febra indusă de mușcătura căpușelor, asociată cu durere de cap, greață, stare de rău, se rezolvă de obicei  $\leq 36$  de ore de la înlăturarea căpușei.
  - Paralizia de căpușă este o paralizie flască ascendentă, cauzată de o toxină din saliva căpușelor, care provoacă blocaj neuromuscular și conducere nervoasă scăzută.
    - Slăbiciunea începe în extremitățile inferioare la  $\leq 6$  zile după atașarea căpușei și urcă simetric, provocând paralizie completă a extremităților și nervilor cranieni.
    - Reflexele osteotendinoase profunde sunt reduse sau absente, dar examinarea senzorială și puncția lombară nu au rezultate anormale.
    - Înlăturarea căpușei determină îmbunătățiri ale stării pacientului în câteva ore; neînlăturarea căpușei poate duce în final la paralizie respiratorie și moarte.

**TRATAMENT** Mușcătura de căpușă și paralizia de căpușă

- Căpușele ar trebui să fie înlăturate cu forcepsul, apucând cu acesta căpușa cât mai aproape de locul de atașare.
- Locul mușcăturii de căpușă trebuie să fie dezinfectat
- Înlăturarea căpușei la mai puțin de 36 de ore de la atașare previne în general transmiterea agenților care provoacă boala Lyme, babesioza, anaplasmoza și ehrlichioza.

**MUȘCĂTURA DE PĂIANJEN****Mușcătura păianjenului pustnic**

- **Epidemiologie:** păianjenul pustnic maroniu este prezent în partea sudică și vestică a SUA, iar rudele lor apropiate pot fi întâlnite în Americi, Africa și Orientul Mijlociu. Acești păianjeni mușcă mai rar oamenii, doar în cazurile în care sunt amenințați sau sunt apăsați pe piele.

### Caracteristici clinice

- Majoritatea mușcăturilor acestui păianjen au ca rezultat doar leziuni minore cu edem și eritem, deși pot apărea și necroza severă a pielii și a țesutului subcutanat, și hemoliză sistemică.
- În câteva ore, locul mușcăturii devine dureros și pruriginos, cu o zonă centrală indurată, înconjurată de zone de ischemie și eritem.
- În 3 zile de la mușcătură pot apărea febră și alte simptome sistemice nespecifice.
- Leziunile se rezolvă în mod normal în 2-3 zile, dar cazurile severe pot lăsa o ulceratie mare și o cicatrice ce poate avea nevoie de câteva luni sau ani să se vindece complet.
- Decesul survine rar, fiind cauzat de hemoliză și insuficiență renală.

### TRATAMENT

#### Mușcătura păianjenului pustnic

- Managementul inițial include terapia RICE (*rest, ice, compression, elevation* – repaus, gheață, compresie, elevare); administrarea de analgezice, antihistaminice, antibiotice și profilaxia tetanică.
- Excizia chirurgicală imediată a plăgii nu reprezintă un avantaj în tratament și ar trebui evitată.

### Mușcăturile păianjenului Văduva-neagră

- **Epidemiologie:** păianjenii Văduva-neagră, identificați după semnul de clepsidră roșie pe partea ventrală a abdomenului de culoare neagră, sunt cel mai des întâlniți în zona de sud-est a SUA. Alte specii de *Latrodectus* sunt prezente în alte zone temperate și subtropicale din lume.
- **Patogeneza:** femelele produc o neurotoxină potentă care se leagă ireversibil de nervi și determină eliberarea și epuizarea rezervelor de acetilcolină și alți neurotransmițători din terminațiile presinaptice.

### Manifestări clinice

- În 60 de minute, crampele dureroase se extind de la locul mușcăturii la grupele mari de mușchi de la nivelul extremităților și al trunchiului.
- Rigiditatea musculară abdominală extremă și durerea pot fi similare cu cea din peritonită, dar abdomenul este nedureros.
- Alte caracteristici sunt similare celor din supradozarea de acetilcolină (de exemplu, hipersalivație, hiperlăcrimare, diureză crescută și scaune numeroase; tulburări gastrointestinale; vărsături).
- Deși durerea poate dispărea în primele 12 de ore, poate reapărea timp de mai multe săptămâni.
- Pot apărea stopul respirator, hemoragiile cerebrale sau insuficiența cardiacă.

### TRATAMENT

#### Mușcăturile păianjenului Văduva-neagră

- Tratamentul se bazează pe terapia RICE și profilaxie tetanică.
- Datorită eficienței contestate și a riscului instalării șocului anafilactic, antiveninul ar trebui folosit numai în cazurile severe care includ stop respirator, hipertensiune arterială refractară, convulsii sau în sarcină.



**ÎNȚEPĂTURILE DE SCORPION**

- **Epidemiologie:** doar aproximativ 30 dintre cele aproape 1 000 de specii de scorpioni produc venin potențial letal, cauzând > 5 000 de decese în întreaga lume pe an. Printre scorpionii din SUA, doar scorpionul de scoarță (*Centruroides sculpturatus* sau *C. exilicauda*) produce un venin potențial letal.
- **Caracteristici clinice:** severitatea simptomelor depinde de specia de scorpion. Pentru scorpionul de scoarță, simptomele progresează până la severitate maximă în aproximativ 5 ore de la înțepătură și în general dispar în 1-2 zile.
  - Scorpionul de scoarță: inflamația nu este în general aparentă, iar tamponarea zonei afectate (testul de lovire ușoară) poate accentua durerea, parestezia și hiperestezia. Disfuncția nervilor cranieni și hiperexcitabilitatea mușchilor scheletici apar în câteva ore. Complicațiile includ tahicardie, aritmie, hipertensiune arterială, hipertermie, rabdomioliză, acidoză și ocazional stop respirator fatal.
  - În afara SUA, înțepăturile de scorpion pot provoca eliberare masivă de catecolamine endogene cu crize hipertensive, aritmii, edem pulmonar și leziuni miocardice.

**TRATAMENT****Înțepături de scorpion**

- Înțepăturile speciilor neletale necesită cel mult o pungă cu gheață, analgezice sau antihistaminice.
- În cazurile severe, îngrijirea agresivă de susținere ar trebui să includă pansamente cu presiune și pachete cu gheață pentru a reduce absorbția veninului.
- O perfuzie i.v. continuă cu midazolam ajută la controlul agitației și al mișcărilor musculare involuntare.
- Antiveninul pentru *C. sculpturatus* este disponibil doar ca un medicament de test în Arizona și nu a fost aprobat de FDA. Beneficiul folosirii în tratament a antiveninului de scorpion nu a fost stabilit în testele de control.

**ÎNȚEPĂTURILE DE HYMENOPTERA**

- **Epidemiologie:** ordinul Hymenoptera include albinele, viespiile, albinele sălbatice și furnicile. În fiecare an sunt înregistrate aproximativ 100 de decese ca urmare a înțepăturilor himenopterelor, aproape toate cauzate de reacția alergică la venin. Se estimează că 0,4-4% din populația SUA suferă de hipersensibilitate imediată la înțepăturile de insecte.

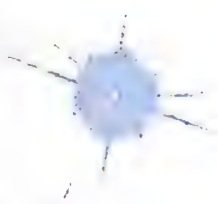
**Manifestări clinice**

- Înțepăturile fără complicații provoacă durere, pustule eritematoase și edem local care dispar în câteva ore.
- Înțepăturile multiple (de exemplu, produse de viespi, bărzăuni, furnici) pot determina apariția vărsăturilor, a diareei, a edemului generalizat, a dispneei, a hipotensiunii arteriale, a rabdomiolizei, a insuficienței renale și a decesului.
- Reacțiile locale extinse (> 10 cm) care progresează pe parcursul a 1-2 zile sunt des întâlnite; cu toate că se aseamănă cu celulita, ele sunt de fapt reacții de hipersensibilitate. Astfel de reacții reapar la expuneri ulterioare, dar sunt rareori acompaniate de șoc anafilactic.

- Reacțiile serioase apar în primele 10 minute (și rareori la > 5ore) după înțepătură și includ edemul căilor aeriene superioare, hipotensiune arterială, șoc și moarte.

### TRATAMENT Înțepăturile de hymenoptera

- Acele rămase în piele ar trebui înlăturare rapid prin prinderea cu o pensetă sau agățarea cu unghia sau o lamă.
- Locul înțepăturii trebuie dezinfectat și aplicate pachete cu gheață pentru a încetini răspândirea veninului.
- Ridicarea zonei afectate peste nivelul inimii și administrarea de analgezice, antihistaminice orale și loțiuni locale cu calamină pot ameliora simptomele.
- Reacțiile locale extinse s-ar putea să necesite un tratament de scurtă durată cu corticosteroizi.
- Șocul anafilactic este tratat cu epinefrină hidroclorid (0,3-0,5 mL dintr-o soluție 1:1 000, administrată s.c. la 20-30 de minute în funcție de necesități). Pentru șocul profund, este indicată epinefrină (2-5 mL dintr-o soluție 1:10 000 în perfuzie i.v. ). Pacienții trebuie ținuți sub observație timp de 24 de ore pentru a urmări reapariția anafilaxiei.
- Pacienții cu antecedente de reacții alergice la înțepăturile de insecte ar trebui să poarte la ei un kit de prim ajutor pentru înțepături și să solicite îngrijire medicală imediat după folosirea acestuia în urma unei înțepături. Adulții cu antecedente de episoade de șoc anafilactic trebuie să facă tratament pentru desensibilizare.



Pentru mai multe informații, vezi Madoff L. C., Pereyra F.: Infectious Complications of Bites, cap. e24, în HPIM-18; și Auerbach P. S., Norris R. .: Disorders Caused by Venomous Snakebites and Marine Animal Exposures, cap. 396, p. 3566; și Pollack R. J.: Ectoparasite Infestations and Arthropod Bites and Stings, cap. 397, pag. 3576, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 30

### Hipotermia și degerăturile

#### HIPOTERMIA

Hipotermia este definită ca o temperatură centrală sub 35°C și este clasificată ca minoră (32,2°-35°C), moderată (28°-32,2°C) sau severă (< 28°C).

#### ■ ETIOLOGIE

Majoritatea cazurilor apar în timpul iernii în zonele cu climă rece, dar hipotermia poate apărea și în climatele moderate și este în general multifactorială. Căldura este generată în majoritatea țesuturilor corpului și este pierdută prin radiație, conducție, convecție, evaporare și respirație. Factorii care împiedică



**TABELUL 30-1 FACTORI DE RISC PENTRU HIPOTERMIE**

Extreme de vârstă	Endocrine
Persoane în vârstă	Diabet zaharat
Nou-născuți	Hipoglicemie
Expunere la mediul înconjurător	Hipotiroidism
Ocupațională	Insuficiență suprarenală
Mediu sportiv	Hipopituitarism
Haine nepotrivite	Neurologice
Imersie	Accident vascular cerebral
Toxicologici și farmacologici	Afecțiuni hipotalamice
Etanol	Boala Parkinson
Fenotiazine	Leziuni ale măduvei spinării
Barbiturice	Multisistemice
Anestezice	Traumatisme
Blocante neuromusculare	Septicemie
Antidepresive	Șoc
Combustibil insuficient	Insuficiență hepatică sau renală
Malnutriție	Arsuri și afecțiuni dermatologice exfoliative
Marasm	Imobilitate sau cașexie
Kwashiorkor	

generarea de căldură și/sau cresc pierderea de căldură corporală duc la hipotermie (Tabelul 30-1).

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Expunerea acută la frig provoacă tahicardie, debit cardiac crescut, vasoconstricție periferică și rezistență vasculară periferică crescută, tahipnee, tonus muscular scheletic crescut, tremurături și disartrie. Pe măsură ce temperatura corporală scade sub 32°C, conducerea cardiacă este afectată, ritmul cardiac încetinește și debitul cardiac se reduce. Fibrilația atrială cu răspuns ventricular redus este frecventă. Alte modificări ale ECG includ prezența undelor Osborn (J). Manifestările adiționale de hipotermie sunt reducerea volumului intracelular, hipotensiunea arterială, creșterea viscozității sangvine (ce poate duce la tromboză), coagulopatie, trombocitopenie, CID, dezechilibre acido-bazice și bronhospasm. Anomaliile SNC sunt diverse și pot include ataxie, amnezie, halucinații, hiporeflexie și (în cazurile de hipotermie severă) un EEG isoelectric. Hipotermia poate să mascheze alte afecțiuni concomitente, cum ar fi abdomenul acut, intoxicația medicamentoasă sau leziuni ale coloanei vertebrale. Hipotermia care apare la un pacient aflat la terapie intensivă (septicemie etc.) reprezintă un semn de prognostic rezervat.

### ■ DIAGNOSTIC

Hipotermia este confirmată prin măsurarea temperaturii centrale, de preferat în două locuri. Deoarece termometrele orale sunt în general calibrate la minim 34,4°C, temperatura exactă a pacientului la care înregistrarea inițială este sub 35°C ar trebui determinată cu o sondă termocuplu rectală inserată la > 15 cm

și neaflată în apropierea unor fecale reci. Simultan, ar trebui plasată o sondă esofagiană la 24 cm sub laringe.

**TRATAMENT****Hipotermia**

Monitorizarea cardiacă și oxigenul suplimentar trebuie instituite, pe lângă toate încercările de reducere a pierderii de căldură. Hipotermia minoră este gestionată prin izolare și reîncălzirea externă pasivă. Pacientul trebuie plasat într-un mediu cald și acoperit cu păături pentru a permite producției endogene de căldură să restaureze temperatura corporală normală. Având și capul acoperit, viteza de reîncălzire este de  $0,5^{\circ}\text{C}/\text{oră}$ . Reîncălzirea activă este necesară pentru hipotermie moderată și cea severă, instabilitate cardiacă, extreme de vârstă, disfuncții ale SNC, insuficiența endocrină sau hipotermia din cauza complicațiilor afecțiunilor sistemice. Încălzirea activă poate fi externă (păături pentru încălzire forțată cu aer, surse de căldură radiantă și pachete de încălzire) sau internă (inspirarea de oxigen încăzit, umidificat la  $40\text{--}42^{\circ}\text{C}$ , sau prin lavaj peritoneal sau pleural cu dializant sau soluție salină încălzită la  $40\text{--}45^{\circ}\text{C}$ ). Cele mai eficiente metode de reîncălzire internă activă sunt reîncălzirea extracorporală prin hemodializă și bypass-ul cardiopulmonar. Încălzirea externă poate provoca o scădere a tensiunii arteriale prin ameliorarea vasoconstricției periferice. Volumul lichidian pierdut ar trebui înlocuit cu soluții izotonice încălzite; folosirea soluției Ringer lactat ar trebui evitată din cauza afectării metabolismului lactat în hipotermie. Dacă există posibilitatea de apariție a septicemiei, după recoltarea probelor de sânge ar trebui început tratamentul cu antibiotice cu spectru larg. Aritmiile atriale nu necesită în general un tratament specific. Firbrilația ventriculară este deseori refractară. Doar o singură secvență de trei defibrilări ( $2\text{ J/kg}$ ) ar trebui încercată atunci când temperatura este  $< 30^{\circ}\text{C}$ ; defibrilarea poate fi reluată după ce temperatura a fost ridicată peste  $30^{\circ}\text{C}$ . Deoarece câteodată este dificil de diferențiat hipotermia profundă de moarte, eforturile de resuscitare cardiopulmonară și încălzire internă activă ar trebui continuate până când temperatura centrală este  $> 32^{\circ}\text{C}$  sau statusul cardiovascular a fost stabilizat.

**DEGERĂTURILE**

Degerăturile apar atunci când temperatura tisulară scade sub pragul de  $0^{\circ}\text{C}$ . Din punct de vedere clinic, este mai simplă clasificarea degerăturilor în superficiale (implică doar pielea) sau profunde (implică țesuturile profunde, mușchii și oasele). Clasic, degerăturile sunt clasificate retrospectiv asemeni arsurilor (cu grad de la 1 la 4) odată ce evoluția patologică a leziunilor a fost stabilită în timp.

**MANIFESTĂRI CLINICE**

Prezentarea inițială a degerăturii poate fi în mod aparent benignă. Simptomele includ întotdeauna deficit senzorial care afectează sensibilitatea tactilă, dureroasă și termică. Țesuturile afectate de degerăturile profunde pot părea cerate, marmorate, de culoare galbenă sau alb-violacee. O ușoară căldură, cu revenirea sensibilității și culoarea eritematoasă a tegumentelor sunt semne favorabile. Veziculele hemoragice reflectă o afectare severă a microvascularizației și indică o degerătură de gradul trei. Diagnosticul diferențial al degerăturilor include înghețul superficial al pielii fără distrugere tisulară, cât și eritemul pernio și piciorul de imersie (de tranșee), ambele apărând la temperaturi peste cea de îngheț.



TABELUL 30-2 TRATAMENTUL DEGERĂTURILOR

Înainte de dezghețare	În timpul dezghețării	După dezghețare
Scoateți din mediu	Luați în considerare analgezia parenterală și administrare de ketorolac	Uscați cu atenție și protejați partea afectată; mențineți membrul în poziție elevată; se aplică tampoane de vată între degetele de la picioare dacă acestea prezintă macerare
Preveniți dezghețarea parțială și redegerarea	Administrați ibuprofen 400 mg p.o.	Dacă veziculele cu lichid clar sunt intacte, aspirație sterilă; dacă sunt sparte, curățați chirurgical și pansați cu antibiotic sau unguent steril cu aloe vera
Stabilizați temperatura centrală și tratați hipotermia	Scufundați partea afectată în apă circulantă la 37°-40°C (monitorizată cu termometrul) care conține un săpun antiseptic până apare colorație distală	Lăsați veziculele hemoragice intacte pentru a preveni uscare și infectarea
Protejați partea înghețată – fără frecționare sau masaj	Încurajați pacientul să miște ușor partea afectată	Continuați administrarea de ibuprofen 400 mg p.o. (12 mg/kg corp/zi la 8-12 ore)
Tratați afecțiunile medicale sau chirurgicale	Dacă durerea este refractară, reduceți temperatura apei la 35°-37°C și administrați narcotice parenteral	Luați în considerare posibilitatea profilaxiei pentru tetanos și infecție cu streptococci; ridicați partea afectată Hidroterapie la 37°C În cazurile severe luați în considerare administrarea de fenoxibenzamină sau tromboliza

## TRATAMENT

## Degerături

Protocolul de tratament pentru degerături este prezentat în Tabelul 30-2. Țesutul înghețat ar trebui să fie rapid și complet dezghețat prin imersie în apă circulantă la o temperatură de 37°-40°C. Dezghețarea nu ar trebui întreruptă prematur din cauza durerii produsă de perfuzie; se poate administra ibuprofen, 400 mg, și deseori este necesară administrarea de narcotice parenterale. Dacă, după dezghețare, cianoza persistă, ar trebui monitorizată cu atenție presiunea compartimentului tisular. Pacienții care prezintă zone fără semnal la scanarea cu  $^{99m}\text{Tc}$  sunt candidați pentru administrarea de activator tisular de plasminogen (tPA).

Pentru mai multe informații, vezi Danzl D. F.: Hypothermia and Frostbite, cap. 19, p. 165, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 31

## Boala de altitudine

### BOALA DE ALTITUDINE

#### ■ EPIDEMIOLOGIE

- Boala de altitudine (răul de altitudine) apare în timpul călătoriilor în zonele cu altitudine peste 2 500 m, dar poate apărea și la altitudini între 1 500 și 2 500 m.
- În fiecare an, 100 de milioane de persoane călătoresc în locații aflate la altitudini mari.

#### ■ SINDROAME CLINICE

##### Răul acut de munte (RAM), inclusiv HACE

RAM (sau boala acută de munte) reprezintă un continuum clinic de boli neurologice, dintre care edemul cerebral de altitudine (HACE – high altitude cerebral edema) este forma cea mai severă.

- **Factorii de risc** sunt viteza ascensiunii, antecedente de episoade de RAM, oboseala.
  - Lipsa condiției fizice nu reprezintă un factor de risc.
  - Expunerea la altitudini mari în ultimele două luni poate fi un factor protector.
  - Pacienții cu vârsta peste 50 de ani sunt mai puțin predispuși la RAM față de cei mai tineri.
- **Fiziopatologie:** deși mecanismele exacte rămân necunoscute, vasodilatația cerebrală hipoxică și alterarea permeabilității barierei hematoencefalice contribuie la apariția edemului cerebral în RAM.
- **Manifestări clinice**
  - Simptomele nespecifice (cefalee, greață, oboseală și amețeli), asociate cu un număr mic de semne fizice, apar la 6-12 ore după ascensiunea la o altitudine mare.
  - HACE: encefalopatie ale cărei caracteristici sunt ataxia și starea de conștiență alterată, cu implicare cerebrală difuză, dar în general fără deficiente neurologice focale.
    - Hemoragii retiniene și, mai rar, edem papilar.
    - Hemoragiile retiniene apar frecvent la altitudine  $\geq 5\,000$  m, indiferent de prezența simptomelor de RAM sau HACE.
- **Profilaxie:** ascensiunea treptată cu aclimatizare este cea mai bună modalitate de prevenire a RAM.
  - La o altitudine  $> 3\,000$  m, se recomandă o ascensiune de până în 300 m zilnic.
  - Poate fi de folos dacă după 3 zile de ascensiune se ia o zi în plus pentru aclimatizare.
  - Profilaxia farmacologică este justificată atunci când pacientul are antecedente de RAM sau atunci când este necesar un zbor la o locație aflată la altitudine mare.
    - Acetazolamidă (125-250 mg p.o. x 2/zi) sau dexametazonă (8 mg/zi divizate în mai multe doze), administrate cu o zi înainte de ascensiune și continuate timp de 2-3 zile.
    - Gingko biloba este inefficientă pentru prevenirea RAM.



**TRATAMENT Răul acut de munte**

Vezi Tabelul 31-1.

- **Prognostic:** în cazul RAM, pacienții își pot relua treptat ascensiunea la altitudini mai mari după dispariția simptomelor. În HACE, nu este recomandată reluarea urcării după câteva zile.

**TABELUL 31-1 TRATAMENTUL RĂULUI DE MUNTE**

Afecțiune	Tratament
Răul acut de munte (RAM), ușor <sup>a</sup>	Încetarea ascensiunii Tratamentul cu acetazolamidă (250 mg la 12 ore) Coborârea la altitudini inferioare <sup>b</sup>
RAM, moderat <sup>a</sup>	Coborârea imediată în cazul simptomelor care se agravează Folosirea, dacă este posibil, a oxigenului cu flux redus Tratament cu acetazolamidă (250 mg la 12 ore) și/ sau dexametazonă (4 mg la 6 ore) <sup>c</sup> Terapie hiperbarică <sup>d</sup>
Edemul cerebral de altitudine mare (HACE)	Coborâre imediată sau evacuare Administrarea de oxigen (2-4 L/minut) Tratament cu dexametazonă (8 mg p.o./i.m./i.v. și apoi 4 mg la 6 ore) Terapie hiperbarică dacă nu este posibilă coborârea la altitudini inferioare
Edemul pulmonar de altitudine mare (HAPE)	Coborâre imediată sau evacuare Minimizarea efortului în timp ce pacientul este menținut la căldură Administrarea de oxigen (4-6 L/min) pentru aducerea saturației de O <sub>2</sub> la > 90% Terapie adjuvantă cu nifedipină <sup>e</sup> (30 mg, eliberare prelungită, la 12 ore) Terapie hiperbarică dacă nu este posibilă coborârea la altitudini inferioare

<sup>a</sup> Clasificarea cazurilor în ușoare sau moderate este o judecată subiectivă în funcție de severitatea cefaleei și prezența și gravitatea altor manifestări (greață, oboseală, amețel, insomnie).

<sup>b</sup> Nu se specifică o anumită altitudine; pacientul ar trebui să coboare până la un nivel sub cel la care au apărut prima oară simptomele.

<sup>c</sup> Acetazolamida tratează și dexametazona maschează simptomele. Pentru prevenție (spre deosebire de tratament) se pot folosi acetazolamida (125-250 mg la 12 ore) sau – atunci când acetazolamida este contraindicată, ca în cazul alergiilor la sulfati – dexametazona (4 mg la 12 ore).

<sup>d</sup> În terapia hiperbarică, pacientul este plasat într-o cameră hiperbarică sau într-un cort hiperbaric pentru a simula coborârea.

<sup>e</sup> Nifedipina (30 mg, eliberare prelungită, la 12 ore) este de asemenea eficientă pentru prevenirea HAPE, așa cum este și salmeterolul (125 mg inhalat x 2/zi), tadalafilul (10 mg x 2/zi) sau dexametazona (8 mg x 2/zi).

**Edemul pulmonar de altitudine mare (HAPE)**

HAPE este în primul rând o problemă pulmonară și nu este obligatoriu precedată de RAM.

- **Factorii de risc** sunt: viteză rapidă de ascensiune, episoade recente de HAPE, infecții ale tractului respirator, temperaturi reci, sexul masculin, anomalii ale circulației cardiopulmonare ce duc la hipertensiune pulmonară (de exemplu, foramen ovale patent, stenoză mitrală, hipertensiune pulmonară de gradul 1).
- **Fiziopatologie:** edem pulmonar necardiogen, caracterizat prin vasoconstricție pulmonară neuniformă care duce la hiperperfuzie în unele zone. Afectarea eliberării de oxid nitric indusă de hipoxie poate juca un rol în vasoconstricție.
- **Manifestări clinice:** reducerea toleranței la efort mai solicitant decât cel așteptat la o anumită altitudine; tuse uscată și persistent, spută rozată, tahipnee și tahicardie în repaus.
  - Radiografiile toracice pot arăta opacități infiltrative sau localizate, sau edem interstițial
  - De obicei, nu apar liniile Kerley B sau aspectul de „așchi de fluture”.
- **Profilaxie**
  - Ascensiunea treptată cu aclimatizare este cea mai bună metodă de prevenire a HAPE.
  - Profilaxia farmacologică cu nifedipină cu eliberare prelungită (30 mg p.o. x 1-2/zi) este eficientă la pacienții care au antecedente de HAPE sau care trebuie să urce rapid.

**TRATAMENT****Edemul pulmonar de altitudine mare**

Vezi Tabelul 31-1.

- **Prognostic:** pacientul își poate relua urcarea ușoară după câteva zile de la rezolvarea simptomelor. Arhitectura plămânului este bine păstrată, cu reversibilitatea rapidă a anomaliilor.

**Alte tulburări produse de altitudinea mare**

- **Tulburări de somn**
  - Respirație periodică sporită și modificări ale pattern-ului somnului (de exemplu, creșterea timpului cu perioade de somn superficial) pot duce la un somn de calitate redusă.
  - Acetazolamida (125 mg p.o. seara la culcare) reduce episoadele hipoxemice și ameliorează problemele de somn cauzate de respirație periodică excesivă.
- **Tulburări GI:** meteorism abdominal, distensie și flatulență excesivă care pot apărea din cauza scăderii presiunii atmosferice. Diareea nu se asociază cu altitudinea mare, dar poate indica o infecție bacteriană sau parazitară, frecventă în multe dintre locațiile aflate la altitudini mari din țările în curs dezvoltare.
- **Tusea de altitudine:** hipoxia și bronhoconstricția (cauzate de temperatură scăzută și de efort) determină o tuse debilitantă, care este câteodată atât de severă încât poate provoca fracturi de coaste, în special la altitudini peste 5 000 m.
- **Tulburări neurologice la altitudini mari nelegate de „răul de altitudine”:** chiar în absența altor simptome de RAM, pot apărea atacuri ischemice tranzitorii, accidente vasculare cerebrale, hemoragii subarahnoidiene, amnezie globală tranzitorii, delir și paralizii de nervi cranieni, în special la pacienții cu puțini factori de risc tradiționali pentru aceste afecțiuni.



## ■ AFECȚIUNI MEDICALE PREEXISTENTE

Puține afecțiuni medicale influențează susceptibilitatea la RAM și nu există recomandări bazate pe dovezi științifice în ceea ce privește oportunitatea de călătorie pentru pacienții cu aceste afecțiuni.

- **Bolile cardiace:** pacienții cu boală cardiacă ischemică, infarct miocardic în antecedente, angioplastie și/sau bypass cardiac ar trebui să efectueze un test de efort pe banda rulantă. Un rezultat puternic pozitiv la acest test reprezintă o contraindicație pentru călătoriile la altitudini mari. De asemenea, pacienții cu aritmii greu controlabile ar trebui să evite călătoriile la altitudini mari.
- **Astmul bronșic:** pacienții cu astm sever trebuie sfătuiți să evite ascensiunea la altitudini mari.
- **Sarcina:** deși nu există date relevante, este recomandată evitarea ascensiunii la  $> 3\,000$  m în perioada sarcinii, având în vedere scăderea semnificativă a saturației de oxigen la aceste altitudini.
- **Siclemia:** altitudinea mare este unul dintre rarele medii care provoacă ocazional o criză la persoanele cu siclemie, chiar și la  $2\,500$  m.
- **Diabetul zaharat:** drumețiile montane pot spori aportul de zahăr. Pacienții care urmează tratament cu insulină au nevoie de doze mai reduse în zilele de mers/cățărare față de zilele de odihnă.
- **Boala pulmonară cronică:** pacienții cu hipertensiune pulmonară trebuie să fie sfătuiți să evite ascensiunea la altitudine mare. Dacă, totuși, o astfel de călătorie este necesară, ar trebui luat în considerare tratamentul cu nifedipină cu eliberare prelungită ( $20\text{ mg p.o. } \times 2/\text{zi}$ ).
- **Boala renală cronică:** acetazolamida ar trebui evitată la pacienții cu acidoză metabolică preexistentă și la cei cu rată de filtrare glomerulară (RFG)  $\leq 10\text{ mL/min}$ ; doza de acetazolamidă trebuie să fie ajustată dacă  $\text{RFG} \leq 50\text{ mL/min}$ .

## ■ BOALA DE DECOMPRESIE (BDC)

BDC este cauzată de formarea de bule din gazul inert dizolvat (de obicei azot) în timpul sau după o ascensiune (decompresie) în urma scufundării cu butelii cu gaz comprimat.

- **Incidența** este de  $1:10\,000$  de scufundări recreaționale. Factorii de risc sunt scufundări la adâncimi mari și de lungă durată, și o ascensiune prea rapidă.
- **Fiziopatologie:** bulele de gaz se formează direct în țesuturi, determinând simptome prin acțiunea mecanică asupra structurilor importante funcționale sau sensibile la durere. Bulele pot apărea, de asemenea, în circulația venoasă, unde pot declanșa cascada fenomenelor inflamatorii și de coagulare, pot afecta endoteliul, pot activa elemente ale sângelui (de exemplu, trombocitele) și pot cauza obstrucție vasculară simptomatică (de asemenea la nivel arterial atunci când este prezent un foramen ovale patent)
- **Manifestări clinice:** majoritatea pacienților prezintă simptome minore, de exemplu durere și oboseală, precum și tulburări neurologice minore, cum ar fi parestezii neregulate. Manifestările pulmonare și cardiovasculare pot fi foarte grave, incluzând dispnee, durere toracică, aritmii, coagulopatie și hipotensiune arterială.
- **Diagnostic**
  - Se bazează pe integrarea rezultatelor și a examinării profilului scufundării, corelând simptomele cu momentele scufundării.

## TRATAMENT

## Boala de decompresie

Măsurile de tratament constau în: poziționarea orizontală pentru prevenirea pătrunderii bulelor în circulația cerebrală, lichide i.v. și oxigen 100%. Tratamentul definitiv se face cu oxigen hiperbaric administrat într-o cameră de compresie cu decompresie treptată pe perioade variabile în funcție de răspunsul la tratament. Dacă recuperarea este completă, scufundările ulterioare pot fi reluate după o pauză de cel puțin o lună; dacă există simptome reziduale, scufundarea este interzisă.

Pentru mai multe informații, vezi Basnyat B., Tabin G.: *Altitude Illness*, cap. e51; și Bennett M. H., Mitchell S. J.: *Hyperbaric and Diving Medicine*, cap e52, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 32

**Intoxicația și  
supradozajul medicamentos**

*Intoxicația* face referire la dezvoltare unor efecte negative corelate cu doza după expunerea la substanțe chimice, medicamente sau alte xenobiotice. *Supradozajul* reprezintă expunerea la cantități excesive dintr-o substanță care în mod normal este destinată consumului (un medicament) sau un drog ilicit. Expunerea chimică are ca rezultat aproximativ 5 milioane de cereri de sfaturi medicale sau tratamente în SUA în fiecare an, iar aproximativ 5% dintre victime necesită spitalizare. Mortalitatea generală este redusă (< 1% dintre cazurile de expunere); tentativele de sinucidere sunt cele mai serioase sau fatale intoxicații mortale (1-2%). Până la 30% dintre internările în secțiile de psihiatrie au ca motiv tentativele de sinucidere prin supradozare.

Monoxidul de carbon este principala cauză a morții prin intoxicație. Intoxicația cu acetaminofen este cea mai frecventă cauză de deces printr-un agent medicamentos. Alte medicamente care pot produce deces prin supradozare sunt analgezicele, antidepresivele, sedativele hipnotice, neurolepticele, stimulentele și drogurile de stradă, medicamentele cardiovasculare, anticonvulsivantele, anti-histaminicele și antiastmaticele. Agenții nefarmaceutici implicați în intoxicațiile fatale includ alcoolul și glicolul, gazele, substanțele pentru curățenie, pesticidele și produsele auto. Diagnosticul intoxicațiilor sau al supradozului poate fi luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, comă sau insuficiență acută renală, hepatică sau de măduvă hematogenă.

## DIAGNOSTIC

De obicei, diagnosticul corect poate fi stabilit prin anamneză, examinare fizică și teste toxicologice de rutină. Toate sursele disponibile ar trebui să fie folosite pentru a determina natura exactă a ingestiei sau a expunerii. *Anamneza* ar trebui să includă timpul, ruta, durata și circumstanțele expunerii (locația, evenimentele



înconjurătoare și intenția); denumirea substanței chimice implicate, momentul debutului simptomelor, natura și severitatea acestora; antecedentele medicale și psihiatrice. Physicians Desk Reference, centrele regionale de control al intoxicațiilor și farmaciile locale/de spital pot fi de ajutor pentru identificarea ingredientelor și a potențialelor efecte ale toxinelor.

Diagnosticul intoxicațiilor în cazurile cu etiologie primară necunoscută se bazează pe recunoașterea tiparelor de intoxicație. Primul pas este un *examen fizic* cu accent inițial pe puls, tensiune arterială, frecvență respiratorie, temperatură și status neurologic, urmând apoi caracterizarea stării fiziologice generale, ca stimulată, depresată, discordantă sau normală (**Tabelul 32-1**).

Examinarea ochilor (pentru nistagmus, dimensiunea pupilelor și reactivitatea), a statusului neuromuscular (tremurături, diskinezie, rigiditate, distonie), a abdomenului (pentru activitatea intestinală și mărimea vezicii urinare) și a pielii (pentru arsuri, bule, culoare, căldură, umiditate, ulcere de presiune, semnele înțepăturilor) poate oferi o reducere a posibilelor diagnostice. Ar trebui căutate orice semne de traumatisme și boli subiacente. Atunci când anamneza este neclară, ar trebui examinate toate orificiile pentru a detecta prezența arsurilor chimice și a pachetelor de droguri. Mirosul respirației sau al vărsăturii și culoare pielii, a unghiilor sau a urinei pot oferi indicii pentru diagnostic.

*Testele de laborator inițiale* trebuie să includă glicemia, electroliții serici, osmolaritate serică, uree/creatinina, teste funcționale hepatice, TP/TPT și ABG. Creșterea acidozei metabolice cu gap anionic este caracteristică pentru intoxicațiile cu metanol, etilenglicol și salicilați, dar poate apărea și în cazul altor agenți și în orice intoxicație ce are ca rezultat insuficiența hepatică, renală sau respiratorie, convulsii sau șoc. Un gap osmolar crescut – diferența dintre osmolaritatea serică măsurată (determinată de scăderea punctului de îngheț) și cea calculată din sodiul seric, glucoză și uree, de  $> 10 \text{ mmo/L}$  – sugerează prezența unui solut cu greutate moleculară redusă cum ar fi alcoolul, glicolul, cetone, electroliți nemăsurați sau zahar. Cetoza sugerează intoxicația cu acetonă, alcool izopropilic sau salicilat. Hipoglicemia poate fi cauzată de intoxicația cu blocante  $\beta$ -adrenergice, etanol, insulină, agenți hipoglicemianți orali, chinină și salicilați, în timp ce hiperglicemia poate apărea în intoxicația cu acetonă, agonști  $\beta$ -adrenergici, blocante ale canalelor de calciu, fier, teofilină și Vacor (rodenticid).

*Studiile radiologice* ar trebui să includă o radiografie toracică pentru a exclude cazurile de aspirație sau ARDS. Pe radiografia abdominal pot fi evidențiate densități radioopace. CT sau RMN cranian este indicat la pacienții comatoși sau care prezintă stare de stupoare pentru a exclude leziunile structural sau hemoragia subarahnoidiană, iar puncția lombară trebuie efectuată când se suspicio-nează infecția SNC. ECG poate fi de ajutor în direcționarea diagnosticului către un anumit agent otrăvitor. Bradicardia și blocul AV pot apărea atunci când sunt implicați agonști  $\alpha$ -adrenergici, agenți antiartimici, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, agenți colinergici (insecticide carbamat și organofosforice), glicozide cardiace, litiu sau antidepressive triciclice. Prelungirea intervalului QT sau QRS poate apărea în intoxicația cu antidepressive sau alte medicamente active pe membrane. Tahiaritmia ventriculară poate fi observată la expunerea la glicozide cardiace, fluor, metilxantine, simpaticomimetice, antidepressive, catecolamine (de exemplu, hidratul de clor, hidrocarburi alifactice și halogenate).

*Analiza toxicologică* a urinei și a sângelui (și ocazional a conținutului gastric și a probelor chimice) ar putea fi de folos în confirmarea sau eliminarea suspiciunii de otrăvire. Deși testele rapide necesită 2-6 ore pentru realizare, managementul imediat al pacientului trebuie să fie bazat pe anamneză, dovezi circumstanțiale, examinarea fizică și testele auxiliare de rutină. Analiza cantitativă este folositoare

**TABELUL 32-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL INTOXICAȚIILOR BAZAT PE STATUSUL FIZIOLOGIC**

Stimulat	Depresat	Discordant	Normal
Simpatice simpatomimetice	Simpatolitice	Asfixiante	Expunere netoxică
Alcaloizi de ergot	Antagoniști $\alpha_1$ -adrenergici	Inhibitori de	Tulburare psihogenă
Metilxantine	Agoniști $\alpha_2$ -adrenergici	citocrom-oxidază	Bombe toxice programate
Inhibitori ai monoaminoxidazei	Inhibitori ECA	Gaze inerte	Absorbție lentă
Hormoni tiroidieni	Blocante ale receptorilor angio-	Gaze iritante	Anticolinergice
Anticolinergice	tensinei	Inductori methemoglobinici	Carbamazepină
Antihistaminice	Antipsihotice	Inhibitori ai fosforilării	Formatori de concrețiuni
Antiparkinsoniene	Blocante $\beta$ -adrenergice	oxidative	Capsule de fenitoină sodică cu
Antipsihotice	Blocante ale canalelor de calciu	Inductori AGMA	eliberare prelungită (Dilantin
Antispastice	Glicozizi cardiaci	Alcool (cetoacidoză)	Kapseals)
Alcaloizi de beladona	Antidepresive ciclice	Etilen glicol	Droguri ambulate
Antidepresive ciclice	Colinergice	Fier	Tablete protejate enteric
Relaxante musculare	Inhibitori de acetilcolinesterază	Metanol	Difenoxilat-atropină (Lomotil)
Ciuperci și plante	Agoniști muscarinici	Salicilați	Opioide
Halucinogene	Agoniști nicotinici	Toluen	Salicilați
Canabinoide (marijuana)	Opioide	Sindroame SNC	Tablete cu eliberare prelungită
LSD și analogi	Analgezice	Reacții extrapiramidale	Valproat
Mescalina și analogi	Antispastice GI	Inhalare de hidrocarburi	Distribuție lentă
Ciuperci	Heroină	Izoniazidă	Glicozizi cardiaci
Fenciclidină și analogi	Sedative-hipnotice	Litiu	Litiu
Sindrom de sevraj	Alcool	Sindrom malign neuroleptic	Metale grele
Barbiturice	Anticonvulsivante	Sindrom serotoninic	Salicilați
	Barbiturice	Stricnină	

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 32-1** DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL INTOXICAȚIILOR BAZAT PE STATUSUL FIZIOLOGIC (CONTINUARE)

Stimulat	Depresat	Discordant	Normal
Benzodiazepine	Benzodiazepine	Agenți activi pe membrană	Valproat
Etanol	Precursori GABA	Amantadină	Metaboliți toxici
Opioide	Relaxante musculare	Antiaritmice	Acetaminophen
Sedative-hipnotice	Alți agenți care produc GHB	Antihistaminice	Tetraclorură de carbon
Simpatolitice		Antipsihotice	Glicozizi cianogenici
		Carbamazepină	Etilen glicol
		Antidepresive ciclice	Metanol
		Anestezice locale	Inductor de methemoglobină
		Opioide (unele)	Toxine fungice
		Orfenadrină	Insecticide organofosforice
		Antimalarice quinolinice	Paraquat
			Perturbatori ai metabolismului
			Antineoplazice
			Antivirale
			Colchicină
			Agenți hipoglicemianți
			Agenți imunosupresivi
			Inhibitori de MAO
			Metale grele
			Salicilați
			Warfarină

**Abrevieri:** AGMA, acidoză metabolică cu gap anionic; ECA, enzima de conversie a angiotensinei; GABA, acid gamaaminobutiric; GHB, gama-hidroxibutirat; GI, gastrointestinal; LSD, dietilamida acidului lisergic; MAO, monoaminoxidază; SNC, sistem nervos central.

pentru cazurile de intoxicație cu acetaminofen, acetonă, alcooli (inclusiv etilen glicol), antiaritmice, anticonvulsivante, barbiturice, digoxină, metale grele, litiu, salicilați și teofilină, cât și pentru carboxihemoglobină și methemoglobină. Rezultatele pot fi deseori disponibile în decurs de o oră.

Răspunsul la antidot poate fi folosit în scop diagnostic. Ameliorarea statusului mental alterat și a semnelor vitale anormale în câteva minute de la administrarea i.v. de dextroză, naloxonă sau flumazenil este teoretic un diagnostic pentru hipoglicemie, intoxicația cu narcotice și, respective, cu benzodiazepină. Ameliorarea rapidă a simptomelor distonice (extrapiramidale) acute după o doză i.v. de benztropină sau difenhidramină confirmă o etiologie legată de droguri. Deși inversarea cu fizostigmină atât a manifestărilor centrale cât și a celor periferice ale intoxicației cu anticolinergice este diagnostică, aceasta poate cauza excitare la pacienții cu depresie SNC de oricare etiologie.

**TRATAMENT****Intoxicația și supradozajul medicamentos**

Scopurile terapiei sunt susținerea semnelor vitale, prevenirea oricărei absorbții ulterioare, sporirea eliminării, administrarea antidoturilor specifice și prevenirea reexpunerii. Bazele managementului intoxicației sunt prezentate în **Tabelul 32-2**. Atunci când nu se cunoaște tipul otrăvii sau aceasta nu este certă, ar trebui obținute probe de sânge și urină pentru testele toxicologice, de preferat înainte de inițierea tratamentului. Tratamentul este de obicei inițiat înainte de a se cunoaște date de rutină sau toxicologice. Toți pacienții simptomatici au nevoie de acces i.v. de calibru mare,  $O_2$  suplimentar, monitorizare cardiacă, observare continuă; dacă statusul mental este alterat se administrează 100 mg de tiamină (i.m. sau i.v.), o fiolă de dextroză 50% în apă și 4 mg de naloxonă împreună cu orice antidot specific, după indicații. Pacienții cu stare de conștiență alterată ar trebui intubați. Se poate administra cărbune activat p.o. sau printr-o sondă gastrică de calibru mare; lavajul gastric necesită o sondă orogastică. Severitatea intoxicației determină managementul. Internarea într-o secție de terapie intensivă este indicată pentru pacienții cu intoxicație gravă (coma, depresie respiratorie, hipotensiune arterială, anomalii cardiace, aritmii, hipotermie sau hipertermie, convulsii), pentru cei care necesită monitorizare atentă, antidoturi sau terapie sporită de eliminare și cei cu deteriorare clinică progresivă sau probleme medicale subiacente semnificative. Pacienții suspectați de tentativă de suicid necesită supraveghere constantă din partea personalului calificat.

**TRATAMENTUL SUPORTIV** Protecția căilor respiratorii este obligatorie. Reflexul de vomă nu este un indicator de încredere al necesității de intubare. Intubarea este necesară la toți pacienții cu depresia SNC sau convulsii pentru prevenirea aspirației conținutului gastric. Necesitatea pentru suplimentarea  $O_2$  și susținerea ventilatorie pot fi evaluate prin măsurarea ABG. Edemul pulmonar produs de droguri este de obicei secundar hipoxiei, dar poate contribui și depresia miocardică. Măsurarea presiunii arterei pulmonare poate fi necesară pentru stabilirea etiologiei. Tulburările electrolitice ar trebui corectate imediat ce este posibil.

Pentru eliminarea toxinei și pentru recuperarea pacientului sunt necesare o funcție cardiovasculară și perfuzia organelor adecvate. Dacă hipotensiunea arterială nu reacționează la tratamentul de creșterea volumului, este necesară administrarea de medicamente presoare (norepinefrină, epinefrină sau dopamină). În cazurile severe ar trebui luate în considerare pompa



**TABELUL 32-2 BAZELE TRATAMENTULUI INTOXICAȚIILOR****Tratament suportiv**

Protejarea căilor respiratorii	Tratamentul convulsiilor
Oxygenare/ventilație	Corectarea anomaliilor de temperatură
Tratamentul aritmiilor	Corectarea tulburărilor metabolice
Suport hemodinamic	Profilaxia complicațiilor secundare

**Prevenirea absorbției suplimentare a toxicului**

Decontaminare GI	Decontaminarea altor zone
Lavaj gastric	Decontaminarea ochilor
Cărbune activat	Decontaminarea tegumentelor
Irigarea întregului intestin	Evacuarea cavităților corpului
Diluție	
Îndepărtare endoscopică/chirurgicală	

**Creșterea eliminării toxicului**

Doze multiple de cărbune activat	Îndepărtare extracorporeală
Diureză	Hemodializă
Modificarea pH-ului urinar	Hemoperfuzie
Chelare	Hemofiltrare
	Plasmaferza
	Exsangvinotransfuzie
	Oxygenare hiperbară

**Administrarea de antidoturi**

Neutralizare cu anticorpi	Antagonism metabolic
Neutralizare prin fixare chimică	Antagonism fiziologic

**Profilaxia reexpunerii**

Educarea adulților	Notificare de către agențiile de reglementare
Protecția copiilor	Trimitere la psihiatru

intraaortică cu balon sau alte metode de asistență mecanică a perfuziei. Tahicardia supraventriculară (TSV) cu hipertensiune și excitația SNC sunt aproape întotdeauna cauzate de stimularea vegetativă simpatică, anticolinergice, halucinogene sau de sevraj. Tratamentul este indicat dacă acestea sunt asociate cu instabilitate dinamică, dureri toracice sau semne de ischemie pe ECG. Tratamentul cu combinație de  $\alpha$ - și  $\beta$ -blocant sau de  $\beta$ -blocant și vasodilatator este indicat în cazurile de hiperactivitate simpatică severă. Fizostigmina este folosită pentru hiperactivitatea determinată de o supradoză de anticolinergice.

TSV în absența hipertensiunii răspunde de obicei la administrarea de lichide.

Tahicardia ventriculară (TV) poate fi provocată de stimulare simpatică, destabilizarea membranei miocardice sau tulburări metabolice. Administrarea de lidocaină și fenitoină este în general sigură. Bicarbonatul de sodiu trebuie să fie agentul administrat primul pentru TV de origine toxicologică. Medicamentele care prelungesc intervalul QT (chinidina, procainamida) sunt contraindicate în TV cauzată de supradoză de antidepressive triciclice. Pentru torsada vârfurilor pot fi de folos sulfatul de magneziu și accelerarea artificială a ritmului cardiac (cu izoproterenol sau un pacemaker). Aritmiile pot fi rezistente la terapie până când tulburările acido-bazice sau electrolitice, hipoxia și hipotermia subiacente sunt corectate. Pacienții stabili hemodinamic pot fi ținuti sub observați fără intervenție farmacologică.

Convulsiile se tratează cel mai bine cu agoniști ai acidului  $\gamma$ -aminobutiric cum sunt benzodiazepinele sau barbituricele. Barbituricele se administrează doar după intubare. Convulsiile cauzate de supradoza de izoniazidă răspund doar la doze mari de piridoxină i.v. Convulsiile produse de beta-blocante sau antidepressive triciclice s-ar putea să necesite fenitoină sau benzodiazepine.

**PREVENIREA ABSORBȚIEI TOXICELOR** Realizarea sau nu a decontaminării GI și ce procedură să se folosească depinde de timpul de la ingestie; toxicitatea existentă și prevăzută pentru substanța ingerată; disponibilitatea, eficacitatea și contraindicațiile procedurii; și natura, severitatea și riscul apariției de complicații. Eficacitatea cărbunelui activat și a spălăturilor gastrice scade odată cu trecerea timpului și nu există date suficiente pentru a susține sau exclude un efect benefic atunci când sunt folosite la > 0 oră după ingestie. Cărbunele activat are eficacitate comparabilă sau mai mare, mai puține contraindicații și complicații, este mai puțin invaziv decât lavajul gastric și este metoda preferată de decontaminare GI în majoritatea situațiilor.

Cărbunele activat este preparat ca o suspensie în apă, fie singur, fie asociat cu un laxativ. Este administrat oral printr-un biberon (pentru bebeluși) sau cu o cană, pai sau sondă nazogastrică de calibru mic. Doza recomandată este de 1 g/kg corp, folosind 8 mL de diluant pe gram de cărbune dacă nu este disponibilă o formulă premixată. Cărbunele poate inhiba absorbția altor agenți administrați oral și este contraindicat la pacienții care au ingerat o substanță corozivă.

Atunci când este indicat, lavajul gastric este realizat folosind o sondă orogastrică 28F la copii și 40F la adulți. Atât la copii, cât și la adulți se folosește soluție salină sau apă de la robinet. (La sugari se folosește doar soluție salină.) Pacientul este așezat în poziție Trendelenburg și decubit lateral stâng pentru a minimaliza aspirația (care apare la 10% dintre pacienți). Administrarea repetată de lichid (5 mL/kg corp) urmată de aspirare produce înlăturarea treptată a conținutului gastric. Lavajul este contraindicat la pacienții ce se opun procedurii, și la cei care au ingerat hidrocarburi distilate din petrol și substanțe corozive (din cauza riscului de pneumonie de aspirație și perforație gastroesofagiană).

Siropul de ipecac, în trecut cel mai frecvent folosit pentru decontaminare, nu are niciun rol în mediul spitalicesc și nu se mai recomandă pentru tratamentul intoxicațiilor.



**TABELUL 32-3** CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
<b>Stimulată</b>				
Simpatice (vezi, de asemenea, HPIM-18, cap. 394)				
Simpatomimetice	<p>Agoniști <math>\alpha_1</math>-adrenergici (decongestionante): fenilefrină, fenilpropanolamină.</p> <p>Agoniști <math>\beta_2</math>-adrenergici (bronhodilatatoare: albuterol, terbutalină.</p> <p>Agoniști adrenergici nespecifici: amfetamine, cocaină, efedrină</p>	Stimulează receptorii centrali și periferici direct sau indirect (prin promovarea eliberării sau a inhibiției reabsorbției norepinefrinei și, câteodată, a dopaminei)	Stimularea fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2); bradicardia reflexă poate apărea cu agoniștii $\alpha_1$ -selectivi; $\beta$ -agoniștii pot provoca hipotensiune arterială și hipokaliemie	Fentolamina, un antagonist neselectiv al receptorilor $\alpha_1$ -aderenergici, pentru hipertensiunea arterială severă cauzată de agoniștii $\alpha_1$ -aderenergici; propranolol, un blocant $\beta$ -neselectiv, pentru hipotensiune și tahicardie produse de $\beta_2$ -agoniști; labetalol, un $\beta$ -blocant cu activitate de $\alpha$ -blocant, sau fentolamină cu esmolol, metoprolol, sau alte substanțe $\beta$ -blocante cardioselective pentru hipertensiune cu tahicardie cauzată de agenți neselectivi ( $\beta$ -blocante, dacă este folosit singur, poate exacerba hipertensiunea și vasospasmul produs de o stimulare fără opoziție); benzodiazepine; propofol.
Alcaloizi ergotaminici	Ergotamină, metisergid, bromocriptină, pergolid	Stimularea și inhibarea receptorilor serotoninergici și $\alpha$ -adrenergici; stimularea receptorilor dopaminergici.	Stimulare fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2); furnicături, vasospasm (localizat sau generalizat), ischemie miocardică și cerebrală care progresaază la cangrenă sau infarct; pot apărea și hipotensiune arterială, bradicardie, și mișcări involuntare	Nitroprusiat sau nitroglicerină pentru vasospasmul sever; prazosin (un $\alpha_1$ -blocant), captopril, nifedipină și ciproheptadină (un antagonist al receptorului de serotonină) pentru ischemia moderată a membrelor; antagoniști ai receptorului de dopamină (antipsihotice) pentru halucinații și tulburări de mișcare.

Metilxantina

Cofeină, teofilină

Inhibarea sintezei adenozinei și antagonismul receptorilor de adenozină; stimularea eliberării epinefrinei și a norepinefrinei; inhibarea fosfodiesterazei având ca rezultat o creștere a adenozinei ciclice și a guanozin monofosfatului intracelulare.

Stimulare fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2); simptome gastrointestinale semnificative și efecte  $\beta$ -agoniste (vezi mai sus). Intoxicația apare la niveluri mai mici de medicamente în cazul intoxicației cronice decât în cea acută

Propranololul, un  $\beta$ -blocant neselectiv, pentru tahicardie cu hipotensiune; orice  $\beta$ -blocant pentru tahicardie supraventriculară sau ventriculară fără hipotensiune; eliminarea sporită cu doze multiple de carbine activat, hemoperfuzie și hemodializă; indicațiile pentru hemoperfuzie și hemodializă includ semne vitale instabile, convulsii și un nivel de teofilină de 80-100  $\mu\text{g/mL}$  după supradoza acută și 40-60  $\mu\text{g/mL}$  în caz de expunere cronică.

Inhibitorii monoamin oxidazei

Fenelzină, tranilcipromină, selegilină

Inhibarea monoaminoxidazei are ca rezultat afectarea metabolismului catecolaminelor endogene și a agenților simpatomimetici exogeni

Stimulare fiziologică întârziată sau lentă (HPIM-18, Tabelul e50-2); hipotensiune și bradicardie terminală în cazuri severe

Agenți cu acțiune scurtă (de exemplu, nitroprusiat, esmolol) pentru hipertensiune și tahicardie; simpatomimetice cu acțiune directă (de exemplu, norepinefrină, epinefrină) pentru hipotensiune și bradicardie.

*(continuare pe pagina următoare)*



TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
<b>Anticolinergice</b>				
Antihistaminice	Difenhidramină, doxilamină, pirilamină	Inhibiția receptorilor colinergici muscarinici parasimpatici centrali și postganglionari. La doze mari, amantadine, difenhidramina, orfenadrina, fenotiazina, și antidepresivele triciclice au activitate nonanticolinergică adițională (vezi mai jos).	Stimulare fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2); piele și membrane uscate, reducerea zgomotelor intestinale, înroșirea feței și retenție urinară; mioclonii. Efectele central pot apărea fără disfuncție vegetativă semnificativă.	Fizostigmina, un inhibitor acetilcolinesterazic (vezi mai jos) pentru delir, halucinații și hiperactivitate neuromusculară. Contraindicațiile includ toxicitate cardiovasculară nonanticolinergică (de exemplu, anomalii ale conducerii cardiace, hipotensiune arterială și aritmii ventriculare).
Antiparkinsoniene	Amantadină, trihexifenidil			
Antipsihotice	Clorpromazină, olanzapină, quetiapină, tiotridazină			
Antispastice	Clidinium, dicitomină			
Alcaloizi de Belladonna	Atropină, hiosciamină, scopolamină			
Antidepresive ciclice	Amitriptilină, dozepină, imipramină			
Miorelaxante	Ciclobenzaprină, orfenadrină			
Ciuperci și plante	<i>Amanita muscaria</i> și <i>A. pantherina</i> , măselariță, ciumafaia, mătrăguna			

Simpatolitice				
Agoniști $\alpha_2$ -adrenergici	Clonidină, guanabenz, tetrahidrozolină și alte decongestionante imidozalinice, tizanidină și alte miorelaxante imidozalinice.	Stimularea receptorilor $\alpha_2$ -adrenergici duce la inhibarea acțiunii simpatice a SNC; activitatea la locurile de legare a imidazolinei nonadrenergice contribuie, de asemenea, la efectele SNC	Depresia fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2), mioză. Poate apărea hipertensiune inițială tranzitorie.	Dopamină și norepinefrină pentru hipotensiune. Atropină pentru bradicardia simptomatică. Naloxonă pentru depresia SNC (cu eficacitate inconsistentă).
Antipsihotice	Clorpromazină, clozapină, haloperidol, risperidonă, tioridazină	Inhibarea receptorilor $\alpha$ -adrenergici, dopaminergici, histaminergici, muscarinici și serotonergici. Unii agenți inhibă și canalele de sodiu, potasiu și calciu.	(HPIM-18, Tabelul e50-2), mioză, efecte anticolinergice (vezi mai sus), reacții extrapiramidale (vezi mai jos), tahicardie. Pot apărea uneori întârzieri ale conducerii cardiace (interval PR, QRS, JT și QT prelungite) cu tahidisritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor.	Pentru tahidisritmiile ventriculare asociate cu prelungirea QRS se folosesc bicarbonatul de sodiu și lidocaina. Magneziul, izoproterenolul și accelerarea artificială a ritmului cardiac pentru torsada vârfurilor. Evitați antiaritmicele de clasă IA, IC și III. Terapia i.v. cu lipide emulsionate poate fi benefică în unele cazuri.



**TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)**

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
<b>Depresive</b>				
Blocantele $\beta$ -adrenergice	<p>Blocantele cardioselective (<math>\beta_1</math>): atenolol, esmolol, metoprolol.</p> <p>Blocante neselective (<math>\beta_1</math> și <math>\beta_2</math>): nadolol, propranolol, timolol.</p> <p>Agoniști <math>\beta</math> parțiali: acebutolol, pindolol.</p> <p>Antagoniști <math>\alpha_1</math>: carvedilol, labetalol.</p> <p>Agenți activi pe membrane: acebutolol, propranolol, sotalol</p>	Inhibarea receptorilor $\beta$ -adrenergici (efect antiaritmie de clasa II). Unii agenți au activitate la receptori adiționali sau au efecte de membrană (vezi mai jos).	Depresia fiziologică (HPIM-18, Tabelul 50-2), bloc atrioventricular, hipoglicemie, hiperkaliemie, convulsii. Agoniștii parțiali pot cauza hipertensiune și tahicardie. Sotalolul poate cauza creșterea intervalului QT și a tahidisritmiilor ventriculare. Debutul poate fi întârziat după supradoza de sotalol și formule farmacologice cu eliberare susținută	Glucagonul și calciul pentru hipotensiune și bradicardie simptomatică. Atropină, izoproterenol, amrinonă, dopamină, dobutamină, epinefrină și norepinefrina pot câteodată fi eficiente. Pentru cazurile refractare: doze mari de insulină (cu glucoză și potasiu pentru susținerea euglicemiei și a normokaliemiei), stimulare cardiacă electrică și susținere cardiovasculară mecanică.
Blocantele canalelor de calciu	Diltiazem, nifedipină și alte derivate de dihidropiridină, verapamil	Inhibarea canalelor lente (de tip L) cardiovasculare de calciu (efect antiaritmie de clasa a IV-a)	Depresia fiziologică (HPIM-18, Tabelul 50-2), bloc atrioventricular, ischemia de organe și infarct, hiperglicemie, convulsii. Hipotensiunea se datorează	Calciu și glucagon pentru hipotensiune și bradicardie simptomatică. Dopamina, epinefrina, norepinefrina, atropina și izoproterenolul sunt mai rar eficiente, dar pot fi folosite adițional. Pentru cazurile refractare: amrinonă, doze mari de insulină (cu glucoză și potasiu pentru susținerea euglicemiei

#### Glicozizi cardiaci

Digoxină, steroizi cardioactivi endogeni, digitale și alte plante, secreții de pe pielea broaștelor (*Bufo* sp.)

Inhibarea pompelor de membrană pentru  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPază

În general unei rezistențe vasculare mai mult decât unui debit cardiac redus. Debutul poate fi întârziat pentru  $\geq 12$  ore după supradoza cu medicamente cu eliberare susținută.

Depresia fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2); simptome gastrointestinale, psihice și vizuale; bloc atrioventricular cu sau fără tahiaritmie supraventriculară concomitentă; tahiaritmie ventriculară. Hiperkaliemie în intoxicația acută. Toxicitatea apare la doze mai reduse în intoxicația cronică decât în cea acută.

și a normokaliemiei), stimulare cardiacă electrică și susținere cardiovasculară mecanică..

Pentru disritmii cu compromitere hemodinamică, fragmente de anticorpi specifici pentru digoxină, bloc atrioventricular Mobitz II sau de gradul III, hipercalemie ( $> 5,5$  meq/L; doar în intoxicația acută). Măsurile de temporizare includ atropina, dopamina, epinefrină, fenitoina și pacing cardiac extern pentru bradidisritmii și magneziu, lidocaină, sau fenitoină pentru tahidisritmii. Pacing-ul cardiac intern și cardioversia pot spori iritabilitatea ventriculară și ar trebui să fie rezervate doar pentru cazurile refractare.



**TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)**

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
<b>Depresive</b>				
Antidepresivele ciclice	Amitriptilină, doxepină, imipramină	Inhibarea receptorilor $\alpha$ -adrenergici, dopaminergici, GABA-ergici, histaminergici, muscarinici și serotoninergici; inhibarea canalelor de sodiu (vezi agenții activi pe membrane; inhibiția norepinefrinei și a recaptării serotoninei).	Depresie fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2), convulsii, tahicardie, întârzieri în conducerea cardiacă (interval PT, QRS, JT, QT prelungite; deviație axială dreaptă terminală a QRS) cu aberații și tahidisritmii ventriculare. Toxidrom anticolinergic (Vezi mai sus).	Bicarbonate de sodium hipertonic (sau soluție salină hipertonică) și licocaină pentru tahidisritmii ventriculare asociate cu prelungirea QRS. Folosirea de fenitoină este controversată. Antiaritmicele din clasa IA, IC și III sunt contraindicate.
<b>Colinergice</b>				
Inhibitori de acetilcolinesterază	Insecticidele cu carbamat (aldicarb, carbaril, propoxur) și medicamentele (neostigmina, fizostigmină, tacrin); gazele cu acțiune pe sistemul nervos (sarin, soman, abun, VX), insecticidele cu organofosfați (diazinon, clorpirifos-etil, malation).	Inhibarea acetilcolinesterazei duce la creșterea nivelului acetilcolinei sinaptice la locurile receptorilor muscarinici și nicotinici colinergici	Depresie fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2). Semne și simptome muscarinice: convulsii, secreții excesive (lăcrimare, salivă, bronhoree și wheezing, diaforeză) și activitate crescută intestinală și la nivelul vezicii urinare cu greață, vărsături, diaree, crampe abdominale și incontinență a urinei și a	Atropină pentru semne și simptome muscarinice. Pralidoxim (2-PAM), un reactivator al colinesterazei, pentru semne și simptome nicotinic datorate organofosfaților, gazelor nervoase sau unui anticolinesterazic necunoscut.

Agoniști muscarinici	Betanecol, ciuperci ( <i>Boletus</i> , <i>Clitocybe</i> , <i>Inocybe</i> spp.), pilocarpină.	Stimularea SNC și a receptorilor postganglionari colinergici parasimpatici (muscarinici).	fecalelor. Simptome și semne nicotinic: hipertensiune arterială, tahicardie, crampe musculare, fasciculații, slăbiciune și paralizie. În general, decesul se produce din cauza insuficienței respiratorii. Activitatea colinesterazei în plasmă și eritrocite < 50% din normal în otrăvirea cu un inhibitor acetilcolinesterazic.
Agoniști nicotinici	Lobelină, nicotină (tutun)	Stimularea receptorilor preganglionari simpatici și parasimpatici și a receptorilor colinergici (nicotină) ai musculaturii striate (jonțiunea neuromusculară).	
Sedative hipnotice (Vezi și HPIM-18, Cap. 393)			
Anticonvulsivante	Carbamazepină, etosuximidă, felbamat, gabapentină, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, fenitoină, tiagabină, topiramat, valproat, zonisamidă.	Potențarea efectelor inhibitorii ale GABA prin legarea de complexul receptor neuronal al canalului GABA-A clor și creșterea frecvenței sau a duratei deschiderii canalului de clor ca răspuns la stimularea GABA. Baclofenul și, într-o anumită măsură,	Depresie fiziologică (HPIM-18, Tabelul e50-2), nistagmus. Absorbția întârziată poate apărea în cazul carbamazepine, fenitoină și valproatului. Micloniile, convulsii, hipertensiunea și tahiaritmii pot apărea în cazul baclofenului, carbamazepinei și orfenadrinei.

Benzodiazepine, barbiturice sau propofol pentru convulsii. Eliminarea fenobarbitalului și posibil a altor agenți cu acțiune prelungită intensificată de doze multiple de carbune activat

Hemodializa și hemoperfuzia pot fi indicate pentru intoxicațiile severe cu unii agenți (vezi Eliminarea extracorporeală, în text).

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)**

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
<b>Colinergice</b>				
Barbiturice	Acțiune de scurtă durată: butabarbital, pentobarbital, secobarbital.  Cu acțiune prelungită: fenobarbital, primidonă.	GBH-ul acționează asupra complexului GABA-B; meprobamatul, metabolitul acestuia carisoprodol, felbamatul, și orfenadrina antagonizează receptorii NMDA excitatori <i>N</i> -metil-D-aspartat; etosuximida, valproatul și zonisamida scad conducerea prin canalele de calciu de tip T; valproatul scade degradarea GABA și tigabina blochează recaptarea GABA; carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoina, topiramatul, valproatul și zonisamida încetinesc rata de recuperare a	De asemenea, pot apărea tahicardiile cu hidratul de clor. AGMA, hipernatremia, hiperosmolaritatea, hiperamoniemia, hepatita chimică și hipoglicemia pot fi întâlnite în intoxicația cu valproat. Carbamazepine și oxcarbazepina pot produce hiponatremie din SIADH.	Vezi mai sus și mai jos pentru tratamentul efectelor de blocaj anticolinergic și al canalului de sodiu (membrane).
Benzodiazepine	Cu acțiune ultrascurtă: estazolam, midazolam, temazepam, triazolam.  Cu acțiune scurtă: alprazolam, flunitrazepam, lorazepam, oxazepam.  Cu acțiune prelungită: clordiazepoxid, clonazepam, diazepam, flurazepam			

Agenți înrudiți farmaceutici: zaleplon, zolpidem

a canalelor de sodiu inactivate. Unii agenți au și activitate  $\alpha_2$ -agonistă, anticolinergică și de blocare a canalelor de sodiu (Vezi mai sus și mai jos)

#### Precursori GABA

$\gamma$ -hidroxibutirat (oxibat sodic; GBH);  $\gamma$ -butirolactonă (GBL), 1,4-butanediol

Unii agenți pot provoca efecte de blocaj anticolinergic și al canalului de sodiu (vezi mai sus și mai jos)

#### Miorelaxante

Baclofen, carisoprodol, ciclobenzaprină, etomidat, metaxalonă, metocarbamol, orfenadrină, propofol, tizanidină și alte miorelaxante imidazolinice

#### Alți agenți

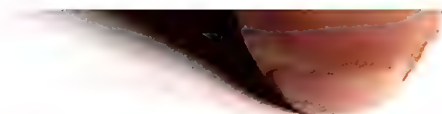
Cloral hidrat, ethchlorvinalol, glutetimidă, meprobamat, metaqualonă, metiprilon

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)**

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
<b>Discordant</b>				
<b>Asfixiante</b>				
Inhibitori ai citocrom oxidazei	Monoxid de carbon, cianură, hidrogen sulfurat	Inhibarea citocrom oxidazei mitocondriale, blocând astfel transportul de electroni și metabolismul oxidativ. Monoxidul de carbon se leagă, de asemenea, de hemoglobină și mioglobină, și previne legarea ulterioară a oxigenului, transportul acestuia și reabsorbția tisulară (legarea de hemoglobină împinge curba disocierii oxigenului către stânga).	Semnele și simptomele hipoxiei cu stimulare fiziologică și ulterioară depresie (HPIM-18, Tabel e50-2); acidoză lactică, $P_{O_2}$ și saturație calculată de oxigen normal, dar saturația de oxigen scade prin co-oximetrie (cea măsurată prin puls-oximetrie este în mod eronat ridicată, dar este mai mică față de normal și față de valoarea calculată). Dureri de cap și greață sunt frecvent întâlnite în intoxicația cu monoxid de carbon. Colapsul brusc poate apărea în cazul cianurii și al expunerii la hidrogen sulfurat. Un miros amărui al respirației poate fi detectat după ingestia de cianuri; hidrogenul sulfurat miroase a ouă stricate.	Doze ridicate de oxigen. Inhalarea de nitrit de amil și administrarea i.v. de nitrit de sodiu și tiosulfat de sodiu (kitul Lily antidote pentru cianuri) pentru comă, acidoză metabolică și disfuncții cardiovasculare în cazul de intoxicație cu cianură. Nitritul de sodiu și amil (fără tiosulfat) pentru toxicitatea similară în otrăvirea cu hidrogen sulfurat. Oxigenul hiperbaric pentru intoxicația moderată și severă cu monoxid de carbon și pentru otrăvirea cu cianură sau hidrogen sulfurat care nu răspunde la alte măsuri de tratament.



#### Inductori de methemoglobină

Derivații de anilină, dapsona, anestezice locale, nitrați, nitriți, oxid de azot, hidrocarburi nitro- și nitrozo-, fenzopiridină, substanțe antimalarice de tip primaquin, sulfonamide.

Oxidarea fierului hemoglobinic din stare ferasă ( $\text{Fe}^{2+}$ ) în stare ferică ( $\text{Fe}^{3+}$ ) previne legarea oxigenului, transportul și absorbția tisulară (methemoglobinemia deplasează curba de disociere a oxigenului către stânga). Oxidarea proteinei de hemoglobină produce precipitarea hemoglobinei și anemie hemolitică (manifestată sub formă de corpi Heinz și „celule mușcate” pe frotiul de sânge periferic).

Semnele și simptomele hipoxiei cu stimulare fiziologică inițială și depresie ulterioară (HPIM-18, Tabelul e50-2), cianoză gri-maronie care nu răspunde la tratamentul cu oxigen și fracțiuni methemoglobinice  $> 15-20\%$ , cefalee, acidoză lactică (la fracții methemoglobiniice  $> 45\%$ ),  $\text{P}_{\text{O}_2}$  și saturație calculată de oxigen normale, dar saturația de oxigen scade prin co-oximetrie (cea măsurată prin puls-oximetrie este în mod eronat ridicată, dar este mai mică față de normal și față de valoarea calculată).

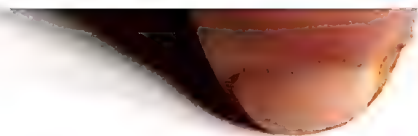
Doze ridicate de oxigen. Albastru de metilen i.v. pentru fracțiuni de methemoglobină  $> 30\%$ , hipoxie sistemică sau ischemie (contraindicat în deficiența de G6PD), exsangvinotransfuzie și oxigen hiperbaric pentru cazurile severe sau refractare.

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
<b>Discordant</b>				
Inductori de AGMA	Etilenglicol	Etilen glicolul provoacă depresia SNC și creșterea osmolarității serice. Metaboliții (în special acidul glicolic) cauzează AGMA, depresia SNC și insuficiență renală. Precipitarea metabolitului de acid oxalic ca sare calcică în țesuturi și urină produce hipocalcemie, edem tisular și cristalurie.	Inițial intoxicație asemănătoare cu cea produsă de etanol, greață, vărsături, gap osmolar crescută, cristalurie cu oxalat de calciu. AGMA întârziat, durere de spate, insuficiență renală. Comă, convulsii hipotensiune, ARDS în cazurile severe.	Aspirație gastrică pentru ingestie recentă. Bicarbonat de sodiu pentru a corecta acidemia. Tiamină, acid folic, magneziu și doze mari de piridoxină pentru a facilita metabolismul. Etanol sau fomepizol pentru AGMA, cristalurie sau disfuncție renală, nivelul etilenglicolului > 3mmol/L (> 20mg.dL) și pentru intoxicația asemănătoare cu cea cu etanol sau gap osmolar crescut dacă valorile nu pot fi obținute cu ușurință. Hemodializă pentru AGMA persistentă, lipsa îmbunătățirii stării clinice și disfuncție renală. Hemodializa este de asemenea de folos pentru îmbunătățirea eliminării etilen glicolului și scurtarea duratei tratamentului atunci când nivelul de etilen glicol > 8 mmol/L (> 50 g/dL).
Inductori de AGMA	Fier	Hidratarea ionului feric ( $\text{Fe}^{3+}$ ) generează $\text{H}^+$ . Fierul legat de nontrasferină catalizează formarea de radicali liberi care provoacă leziuni mitocondriale, peroxidarea lipidelor, creșterea permeabilității capilare, vasodilatație și toxicitatea în organe	Inițial greață, vărsături, durere abdominală, diaree, AGMA, depresie cardiovasculară și a SNC, hepatită, coagulopatie și convulsii în cazurile severe. Pe radiografiile abdominale se pot observa tablete radioopace de fier	Irigarea completă a intestinelor pentru ingestii în cantități mari. Endoscopie și gastrostomie dacă pe radiografii încă se observă un număr mare de tablete și toxicitatea clinică este încă mare. Hidratare i.v. Bicarbonat de sodiu pentru acidemie. Deferoxamină i.v. pentru toxicitatea sistemică, nivelul de fier > 90 $\mu\text{mol/L}$ (> 500 g/dL).



## Metanol

Metanolul cauzează depresia SNC asemănătoare cu etanolul și creșterea osmolarității serice. Metabolitul acid formic provoacă AGMA și toxicitate retiniană.

Intoxicație inițială asemănătoare cu etanolul, greață, varsături, gap osmotic crescut. AGMA întârziat, anomalii vizuale (încețoșare, pete și orbire) și retiniene (edem, hiperemie). Comă, convulsii, depresie cardiovasculară și cazuri severe. Posibil pancreatită.

Aspirație gastrică pentru ingestie recentă. Bircarbonat de sodiu pentru corectarea acidemiei. Doze mari de acid folinic sau folat pentru a facilita metabolismul. Etanol sau fomepizol pentru AGMA, simptome vizuale, nivelul metanolului  $> 6$  mmol/L ( $> 20$  mg/dL) și pentru intoxicația asemănătoare etanolului sau gap osmotic crescut dacă valoarea nu este ușor de obținut. Hemodializă pentru AGMA persistentă, lipsa de îmbunătățire a stării clinice și disfuncție renală. Hemodializa este de asemenea folosită pentru sporirea eliminării metanolului și scurtarea duratei tratamentului când valoarea metanolului  $> 15$  mmol/L (50 mg/dL).

## Salicilați

Sensibilitate sporită a centrului respirator din SNC la modificări ale  $P_{O_2}$  și  $P_{CO_2}$  stimulează respirația. Necuplarea fosforilării oxidative, inhibarea enzimelor ciclului Krebs și stimularea metabolismului carbohidraților și al lipidelor generează anioni endogeni în număr mare și provoacă AGMA

Inițial, greață, vărsături, hiperventilație, alcalemie, alkalurie. Alcalemia ulterioară cu AGMA și acidurie paradoxală. Acidemie târzie cu depresie respiratorie și a SNC. În cazurile severe, edem pulmonar și cerebral. Se pot produce și hipoglicemie, hipocalcemie, hipokaliemie și convulsii

Hidratare i.v. și glucoză suplimentară. Bicarbonat de sodiu pentru a corecta acidemia. Diureză alcalină pentru toxicitatea sistemică. Hemodializă pentru comă, edem cerebral, convulsii, edem pulmonar, insuficiență renală, dezechilibre progresive acido-bazice sau toxicitate clinică, nivelul salicilaților  $> 7$  mmol/L (100 mg/dL) după supradozarea acută.



**TABELUL 32-3** CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
<b>Discordant</b>				
Sindroame SNC				
Reacții extrapiramidale	Antipsihotice (vezi mai sus, unele antidepresive ciclice și antihistaminice	Scăderea activității dopaminergice a SNC cu activitate colinergică relativ excesivă.	Akatisie, distonie, parkinsonism.	Agenți anticolinergici orali și parenterali cum ar fi benztropina sau difenhidramina.
Izoniazidă		Interferența cu activarea și aprovizionarea cu piridoxal-5-fosfat, un cofactor pentru decarboxilaza acidului glutamic, care transformă acidul glutamic în GABA, are ca rezultat scăderea nivelurilor acestui neurotransmițător inhibitor al SNC; complicarea cu și epuizarea piridoxinei; inhibarea lactatului dependent de dinucleotidul adenin nicotinic și a hidroxibutirat	Greață, vărsături, agitație, confuzie; comă, depresie respiratorie, convulsii, cetoacidoză și lactoacidoză în cazurile severe.	Doze mari de piridoxină i.v. (vitamina B <sub>6</sub> ) pentru stare de agitație, confuzie, comă și convulsii. Diazepam sau barbiturice pentru convulsii.

dehidrogenazei având ca rezultat acumularea de substrat.

Litiu

Interferență cu transportul membranal al ionilor, adenilat ciclaza și activitatea  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPazei și eliberarea de neurotransmițător.

Greață, vărsături, diaree, ataxie, coreoatetoză, encefalopatie, hiperreflexie, mioclonii, nistagmus, diabet zaharat nefrogenic, nivel fals crescut al clorului cu gap anionic redus, tahicardie. Comă, convulsii, aritmie, hipertermie și encefalopatie prelungită sau permanentă și tulburări de mișcare în cazuri severe. Debutul întârziat după supradozarea acută, în special în formațiunile cu eliberare întârziată. Toxicitatea apare la valori mai reduse în intoxicația cronică față de cea acută

Irigarea întregului tract digestiv pentru înfingestie în cantitate mare. Hidratare pe cale i.v., hemodializă pentru comă, convulsii, encefalopatie severă, progresivă sau persistentă sau disfuncție neuromusculară, valori de vârf ale litiului  $> 8 \text{ meq/L}$  după supradozarea acută.

*(continuare pe pagina următoare)*



**TABELUL 32-3 CARACTERISTICILE FIZIOPATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL SINDROAMELOR TOXICE SPECIFICE ȘI OTRĂVIRILOR (CONTINUARE)**

Condiția fiziologică, Cauze	Exemple	Mecanism de acțiune	Caracteristici clinice	Tratamente specifice
<b>Discordant</b>				
Sindromul serotoninergic	Amfetamine, cocaină, dextrometorfan, meperidină, inhibitori MAO, inhibitori selectivi de captare a serotoninei (5HT), antidepressive triciclice, tramadol, triptani, triptofan.	Promovarea eliberării de serotonină, inhibarea recaptării serotoninei sau stimularea direct a SNC și a receptorilor periferici de serotonină (în principal 5HT-1a și 5HT-2), solitari sau în combinație.	Status mental alterat (agitație, confuzie, mutism, comă, convulsii), hiperactivitate neuromusculară (hiperreflexe, mioclonii, rigiditate, tremurături) și disfuncție vegetativă (durere abdominală, diaree, diaforeză, febră, înroșirea feței, hipertensiune, midriază, salivă, tahicardie). Complicațiile includ hipertermie, acidoză lactică rabdomioliză și insuficiență multiplă de organe.	Antagoniști ai receptorilor de serotonină cum ar fi ciproheptadină, se oprește orice agent cauzator.
Agenți activi pe membrane	Amantadină, antiaritmice (clasa I și III; unele beta-blocante), antipsihotice (vezi mai sus), antihistaminice (în special difenhidramina), carbamazepina,	Blocarea canalelor membranare rapide de sodiu prelungește faza 0 (depolarizarea) potențialul de acțiune cardiac, care prelungește durata QRS și promovează	Prelungirea QRS și JT (sau a ambelor) cu hipotensiune, tahiaritmii ventriculare, depresia SNC, convulsii. Efecte anticolinergice cu amantadină, antihistaminice, carbamazepină, disopiramidină,	Bicarbonatul de sodiu hipertonic (sau soluția salină hipertonică) pentru întârzieri ale conducerii cardiace și tahicardie monomorfică ventriculară. Lidocaină pentru tahicardie monomorfică ventriculară (cu excepția cazurilor când este cauzată de antiaritmice din clasă Ib). Magneziu, izoproterenol și stimularea ritmului pentru tahicardie ventriculară polimorfică. Fizostigmină

anestezice locale (inclusiv cocaina) opioide (meperidină, propoxifen), orfenadrin, substanțe antimalarie cu chinolonă (clorochină, hidroxiclorochină, chinină) antidepressive ciclice (vezi mai sus).

tahicardia ventriculară de reintrare (monomorfică). Antiaritmicele din clasă Ia, Ic, și III blochează și canalele de potasiu în timpul fazelor 2 și 3 (repolarizare) ale potențialului de acțiune, prelungind intervalul JT și promovând depolarizarea timpurie și tahicardia ventriculară polimorfică/torsada vârfurilor. Efecte similare asupra canalelor membranare neuronale provoacă disfuncții ale SNC. Unii agenți blochează și receptorii  $\alpha$ -adrenergici și colinergici sau au efecte opioide (vezi mai sus și în HPIM-18, Cap. 393).

antipsihotice, și antidepressive ciclice (vezi mai sus). Efecte opioide cu meperidină și propoxifen (vezi HPIM-18, Cap. 393). Cinconism (pierderea auzului, tinitus, greață, vărsături, vertij, ataxie, cefalee, diaforeză) și orbire cu antimalarice chinolonice.

pentru efectele anticolinergice (vezi mai sus). Naloxonă pentru efectele opioide (vezi HPIM-18, Cap. 393). Eliminarea extracorporeală pentru unii agenți (vezi textul).

**Abrevieri:** AGMA, acidoza metabolică cu gap anionic; ARDS, sindromul de detresă respiratorie a adultului; ATPază, adenozintrifosfatază; 5-HT, 5-hidroxitriptamină (serotonină); GABA, acid gama-aminobutiric; G6PD, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza; MAO, monoaminoxidaza; SIADH, sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic; SNC, sistem nervos central; VX, agent chimic nervos extrem de toxic și persistent (nu are nume chimic).



TABELUL 32-4 METALE GRELE

Surse principale	Metabolism	Toxicitate	Diagnostic	Tratament
<b>Arsenic</b> Industria metalurgice și microelectronice; conservanți pentru lemn, pesticide, erbicide, fungicide, contaminarea fântânilor de adâncime, remedii tradiționale și cărbune, incinerarea acestor produse	Arsenicul organic (arsenobetaină, arsenocolină) este asimilat în pește și fructele de mare, dar nu este toxic; arsenicul anorganic este ușor absorbabil (plămâni și GI); secheștrată în ficat, splină, rinichi, plămâni și tract GI; reziduurile persistă în piele, păr și unghii; biometilarea are ca rezultat detoxificarea, dar acest proces se saturează.	Intoxicația acută cu arsenic are ca rezultat necroza mucoasei intestinale cu gastroenterită hemoragică, pierderea de lichide, hipotensiune, cardiomiopatie întârziată, necroză tubulară acută și hemoliză.  Expunerea cronică la arsenic provoacă diabet zaharat, vasospasm, insuficiență vasculară periferică și cangrenă, neuropatie periferică și cancer cutanat, pulmonar, hepatic (angiosarcom), al vezicii urinare și al rinichilor.  Doza letală: 120-200 mg (adulți); 2 mg/kg (copii).	Greață, vărsături, diaree, durere abdominală, delir, comă, convulsii, miros de usturoi al respirației; hipercheratoză, hiperpigmentare, dermatită exfoliantă și linii Mees (linii albe transverse pe unghii); polinevrită senzorială și motorie; slăbiciune distală. Semne radioopace la radiografiile abdominale; lărgirea QRS, prelungirea QT, depresia ST, aplatizarea undei T pe ECG; arsenic urinar pe 24 de ore > 67 μmol/zi sau 50 μg/zi (fără fructe marine timp de 24 de ore); dacă este vorba de o expunere recentă, arsenicul seric > 0,9 μmol/L (7 μg/dL). Valori ridicate de arsenic în păr și unghii.	Dacă ingestia este acută, lavaj gastric, cărbune activ cu un laxativ. Tratament de suport în secția de terapie intensivă.  Dimercaprol 3-5 mg/kg corp i.m. la 4 ore x 2 zile; la 6 ore x o zi, apoi la 12 ore x 10 zile; ca alternativă se poate folosi succimer p.o.

## Cadmium

Industria metalurgică, a pigmentilor, sudură, baterii, materiale plastice; tutun, incinerarea acestor produse; consumul de alimente care concentrează cadmiul (cereale)

Absorbit prin ingestie sau inhalare; se leagă de metalotioneină, filtrat la nivel glomerular, dar reabsorbit în tubul proximal (astfel, ineficient excretat). Timpul de înjumătățire biologică 10-30 de ani. Leagă grupurile de sulfhidril celular, intră în competiție cu zincul, calciul pentru locurile de legare. Se concentrează în ficat și rinichi.

Inhalarea acută de cadmiu provoacă pneumonie după 4-24 de ore; ingestia acută cauzează gastroenterită.

Expunerea cronică provoacă anosmie, colorarea în galben a dinților, emfizem, ușoară creștere a valorilor funcției hepatice, anemie hipocromică microcitară ce nu răspunde la terapia cu fier, proteinuria, creșterea nivelului urinar al microglobulinei  $\beta_2$ , calciurie, ce duc la insuficiență renală cronică, osteomalacie și fracturi.

În caz de inhalare: durere pleuritică, dispnee, cianoză, febră, tahicardie, greață, edem pulmonar necardiogenic. În caz de ingestie: greață, vărsături, crampe, diaree. Durere osoasă, fracturi cu osetomalacie. Dacă expunerea este recentă cadmiul seric  $> 500 \mu\text{mol/L}$  ( $5 \mu\text{g/dL}$ ). Cadmiul urinar  $> 100 \mu\text{mol/L}$  ( $10 \mu\text{g/g}$  creatinină) și/sau microglobulină  $\beta_2$  urinară  $> 750 \mu\text{g/g}$  creatinină (dar microglobulina  $\beta_2$  urinară crește și în alte afecțiuni renale cum ar fi pielonefrită).

Nu există un tratament efektiv pentru intoxicația cu cadmiu (chelarea nu este folositoare; dimercaprolul poate exacerba nefrotoxicitatea).

Se evită expunerile ulterioare, terapie de susținere, vitamina D pentru osteomalacie.

## Plumb

Producerea de baterii auto, cristale cu plumb, ceramice, greutatea pentru pescuit etc.; demolări sau curățarea caselor și a podurilor vopsite cu vopsea cu plumb; producerea de sticlă pictată, suduri;

Absorbit prin ingestie sau inhalare; plumbul organic (de exemplu, plumb tetraetil) se absoarbe prin piele. În sânge 95-99% este reținut în hematii – astfel trebuie măsurat plumbul în sângele integral (nu în ser). Distribuție extinsă în țesuturile moi, cu un timp de înjumătățire de

Expunerea acută cu valori în sânge de  $> 60-80 \mu\text{g/dL}$  poate afecta neurotransmiterea și moartea celulelor neuronale (cu efecte asupra sistemului nervos central și periferic); poate afecta hematopoieza și disfuncția tubulară renală. La valori mai mari de expunere (de exemplu, BPb  $> 80-120 \mu\text{g/dL}$ )

Dureri abdominale, iritabilitate, letargie, anorexie, anemie, sindromul Fanconi, piurie, azotemia la copii cu valori în sânge de peste  $80 \mu\text{g/dL}$ ; este posibil să se observe pe radiografiile oaselor lungi „linii de plumb” în zona epifizei. Convulsii, comă la BPb  $> 120 \mu\text{g/dL}$ . Întârzieri sesizabile de neurodezvoltare la BPb  $> 40-80 \mu\text{g/dL}$ ;

Identificarea și corectarea surselor de expunere este esențială. În unele state din SUA este obligatoriu screeningul și raportarea cazurilor de copii cu BPb  $> 10 \mu\text{g/dL}$  și a muncitorilor cu  $> 40 \mu\text{g/dL}$ . La un individ expus intens, cu simptome, este recomandată efectuarea chelării cu DMSA oral (succimer);  
(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 32-4 METALE GRELE (CONTINUARE)

Surse principale	Metabolism	Toxicitate	Diagnostic	Tratament
<b>Plumb</b>				
expunere legată de mediul înconjurător (vopsele, praful din casă, racorduri plumbuite, ceramică smălțuită inadecvat), industria de armament, remedii naturale contaminate, expunere la gazele de eșapament produse de benzina cu plumb.	aproximativ 30 de zile; 15% din doză este sechestrată în oase cu un timp de înjumătățire de > 20 de ani. Excretat în principal prin urină, dar apare și în alte lichide, inclusiv laptele de sân. Interferează cu fosforilarea oxidativă mitocondrială, ATPaza, mesagerii dependenți de calciu; crește oxidarea și apoptoza celulară.	encefalopatie acută, cu convulsii, comă și moarte. Expunerea subclinică la copii (BPb 25-60 µg/dL) este asociată cu anemie; retard mintal și deficiențe în limbaj, funcție motorie, echilibru, auz, comportament și performanțele școlare. Afectarea IQ-ului se poate produce chiar și la valori minime de expunere, neexistând un prag de măsurare deasupra limitei de detecție de 1 µg/dL.  La adulți expunerile subclinice cronice (BPb > 40 µg/dL) sunt asociate cu risc crescut de anemie, neuropatie periferică demielinizantă (în principal motorie), afectarea	s-ar putea să se observe simptome asociate cu valori mai mari ale BPb. În SUA, testarea tuturor copiilor atunci când încep să meargă de-a bușilea (aproximativ la 6 luni) este recomandată de către CDC; identificarea surselor și intervenția sunt întreprinse dacă BPb > 10 µg/dL. La adulți, expunerea acută provoacă simptome similare ca la copii, cât și dureri de cap, artralgii, mialgii, depresie, tulburări de memorie pe termen scurt, pierderea libidoului. Examinarea fizică s-ar putea să identifice o linie de plumb la linia demarcantă dintre gingii și dinți, paloare, disfuncții cognitive (de exemplu, declin al rezultatelor examenului statusului	dacă intoxicația este acută, s-ar putea să fie nevoie de spitalizare și chelare i.v. sau i.m. cu edetat de calciu disodic (CaEDTA), cu adăugarea dimercaprolului pentru a preveni agravarea encefalopatiei. Este incert dacă la copiii cu expunere asimptomatică (de exemplu, 20-40 µg/dL) apar beneficii în urma chelării. Corectarea deficiențelor alimentare de fier, calciu, magneziu și zinc va reduce absorbția de plumb și va îmbunătăți evoluția. Vitamina C este un agent de chelare slab, dar natural. S-a demonstrat că suplimentele de calciu

timpului de reacție, hipertensiune, întârzieri de conducere la ECG, nefrită interstițială și insuficiență renală cronică, reducerea numărului de spermatozoizi, avoturi spontane.

mini-mental); testele de laborator pot identifica o anemie normocromă, normocitară, granulații bazofilice, valori ridicate ale protoporfirinei sangvine (eritrocite libere sau zinc) și întârzieri motorii ale conducerii nervoase. În SUA, OSHA reglementează testarea regulată a muncitorilor expuși la plumb cu scoaterea acestora din mediul respective dacă valorile depășesc 40 µg/dL. Noi îndrumări au fost propuse privind monitorizarea cumulativă a parametrilor expunerilor.

(1 200 mg seara la culcare) reduc valorile plumbemiei la gravid.

## Mercur

Expunerile la mercur metalic, mercurios și mercuric ( $\text{Hg}$ ,  $\text{Hg}^+$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ) apar în unele industrii chimice, metalurgice și electrice, și de automobile; există de asemenea în termometre, amalgam dentar, baterii.

Mercurul elementar ( $\text{Hg}$ ) este greu absorbit; cu toate acestea, el se volatilizează în vapori extrem de absorbabili. Mercurul anorganic este absorbit prin intestine și piele. Mercurul organic este bine absorbit prin inhalare și ingestie. Mercurul elementar și

Inhalarea acută de vapori de  $\text{Hg}$  cauzează pneumonie și edem pulmonar necardiogen, producând decesul, simptome SNC și polineuropatie. Expunerea cronică produce toxicitate SNC (eretism mercuric, vezi Diagnostic); expunerea mai redusă produce

Expunerea cronică la vapori de mercur metalic produce tremor intențional caracteristic și eretism mercurial, excitabilitate, pierderi de memorie, insomnie, timiditate și delir („nebulia pălărierului” – pălărierii obișnuiau să folosească mercur în producerea de pălării). La testele

Ingestia de săruri mercurice se tratează cu inducerea vărsăturilor sau lavaj gastric și rășini de politiol (pentru a lega mercurul la nivelul intestinului). Chelarea cu dimercaprol (până la 24 mg/kg corp pe zi, în doze egale), DMSA (succimer) sau penicilamină, cu tratamente de 5 zile separate de  
(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 32-4 METALE GRELE (CONTINUARE)

Surse principale	Metabolism	Toxicitate	Diagnostic	Tratament
<b>Mercur</b>				
Mercurul este dispersat de incinerarea deșeurilor. Bacteriile din mediu convertesc mercurul anorganic în organic, care apoi se concentrează în lanțul trofic acvatic pentru a contamina tonul, peștele sabie și alți pești	organic trec prin bariera mezencefalică și placenta. Mercurul este excretat în urină și fecale, și are un timp de înjumătățire în sânge de aproximativ 60 de zile; cu toate acestea, depozitele vor rămâne în rinichi și creier mulți ani. Expunerea la mercur stimulează rinichii să producă metalotioneină, care oferă unele beneficii de detoxificare. Mercurul leagă grupurile sulfhidril și interferează cu o varietate mare de procese enzimatice critice.	probleme ale funcției renale, ale vitezei motorii, ale memoriei și ale coordonării.  Ingestia acută de mercur anorganic provoacă gastroenterită, sindrom nefritic sau insuficiență renală acută, hipertensiune, tahicardie și colaps cardiovascular cu moartea apărând la o doză de 10-42 mg/kg corp.  Ingestia de mercur organic provoacă gastroenterită, aritmii și leziuni în ganglionii bazali, substanța cenușie și cerebel la doze > 1,7 mg/kg corp.  Expuneri mari în timpul sarcinii afectează migrația neuronală fetală, ce are ca rezultat retardul mintal sever.	neurocomportamentale: reducerea vitezei motorii, a scanării vizuale, a memoriei vizuale și motorii, a coordonării motovizuale.  Copii expuși la mercur sub orice formă pot dezvolta acrodinie („boala copilului roz”): înroșirea feței, prurit, inflamație, tahicardie, hipertensiune, hipersalivație sau transpirație, iritabilitate, slăbire, rash morbiliform, descuamare la nivelul palmelor și a tălpilor.  Toxicitatea datorată expunerilor la mercur elemental sau anorganic începe atunci când cantitatea din sânge >180 nmol/L (3,6 µg/dL) și nivel în urină > 0,7 µmol/L (15 µg/dL)	câteva zile de repaus. Dacă apare insuficiența renală, se efectuează dializă peritoneală, hemodializă, sau hemodializă extracorporeală complex regională și succimer.  Intoxicația cronică cu mercur anorganic este cel mai bine tratată cu N-acetil penicilamină.

Expunerea minoră în timpul sarcinii (din consumul de pește) este asociată cu un declin al performanței neurocomportamentale a copilului.

Dimetilmercurul, un compus care se găsește în laboratoarele de cercetare este „super-toxic” – expunerea la câteva picături prin piele sau vapori inhalați poate provoca degenerare cerebelară severă și moarte.

Expuneri care au avut loc cu ani înainte pot avea ca rezultat o creștere de  $> 20 \mu\text{g/dL}$  în urina recoltată pe 24 de ore după o doză de 2 g de succimer.

Expunerea la mercur organic este cel mai bine măsurată prin teste de sânge (dacă este recentă) sau păr (dacă este cronică); toxicitatea SNC la copii s-ar putea să apară din expuneri fetale asociate cu valori în firul de păr matern  $>30 \text{ nmol/g}$  ( $6 \mu\text{g/g}$ ).

**Abrevieri:** ATPază, adenozin trifosfatază; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; DMSA, acid dimercaptosuccinic; ECG, electrocardiogramă; GI, gastrointestinal; IQ, coeficient de inteligență; OSHA, Occupational Safety and Health Administration; SNC, system nervos central.



Irigarea întregului intestin poate fi utilă în cazul ingerării de corpuri străine, pachete de droguri, medicamente cu activitate retard și metale grele. Soluția de electroliți/poliетен glicol (de exemplu, Golytely, Colyte) este administrată oral sau prin tub gastric cu o viteză de 2 L/oră. Sărurile catarctice (citrat de magneziu) și glucidele (sorbitol, manitol) promovează evacuarea rectului, dar nu au prezentat beneficii în decontaminare. Diluarea acizilor corozivi și a substanțelor alcaline se realizează prin ingerarea a 5 mL apă/kg corp. Endoscopia sau intervenția chirurgicală ar putea fi necesară în cazurile de ingestie a unor corpuri străine de dimensiuni mari, coagulări ale materialelor ingerate (metale grele, litiu, salicilați sau tablete cu eliberare prelungită) și atunci când pachetele de droguri ingerate se scurg sau se rup.

Pielea și ochii sunt decontaminate prin spălarea cu cantități generoase de apă sau soluție salină.

**CREȘTEREA ELIMINĂRII** În cazul ingestiei de medicamente cu circulație enterală (de exemplu, carbamazepina, dapsona, diazepamul, digoxinul, glutetimida, meprobamatul, metotrexatul, fenobarbitalul, fenitoina, salicilați, teofilina și acidul valproic) este utilă administrarea de doze repetate de cărbune activat (1 g/kg corp la 2-4 ore).

Alcalinizarea forțată a urinei sporește eliminarea erbicidelor cu acid clorofenoxiacetic, clorpropamida, diflunisal, fluoruri, metotrexat, fenobarbital, sulfonamide, salicilați prin ionizarea și inhibarea reabsorbției tubulare. Bicarbonatul de sodiu, 1-2 fiole pe litrul de NaCl 0,45%, este administrat la o rată suficientă pentru menținerea pH-ului urinar  $\geq 7,5$  și a debitului urinar la 3-6 mL/kg corp/oră. În prezent, nu se mai recomandă diureza acidă.

Hemodializa este recomandată în intoxicațiile severe cauzate de barbiturice, brom, clorhidrat, etanol, etilen glicol, izopropil alcool, litiu, metale grele, metanol, procainamidă și salicilați. Dializa peritoneală este mai puțin eficientă. Hemoperfuzia este indicată în intoxicația cu cloramfenicol, disopiramidă și sedative hipnotice, dar nu mai este disponibilă pe scară largă. Prin exsangvinotransfuzie se elimină toxicele care afectează hematiile (arsină, clorat de sodiu ce provoacă hemoliză, methemoglobinemie, sulfglobinemie).

Caracteristicile sindroamelor toxice specifice și abordările de tratament sunt prezentate în [Tabelul 32-3](#). Caracteristicile toxicității metalelor grele și abordările de tratament sunt rezumate în [Tabelul 32-4](#). Cititorii sunt încurajați să contacteze centrele locale de control al intoxicațiilor pentru informații adiționale.

Pentru mai multe informații, vezi Hu H.: Heavy Metal Poisoning, cap. e49 și Mycyk M. B.: Poisoning and Drug Overdosage, cap. e50, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 33

## Bioterorismul

### BIOTERORISMUL MICROBIAN

*Bioterorismul microbial* se referă la folosirea agenților patogeni microbieni ca arme de teroare care au ca ținte populații civile. Un prim scop al bioterorismului nu este neapărat producerea de victime în masă, ci distrugerea moralului unei societăți prin crearea constantă de frică și incertitudine. Evenimentele de la 11 septembrie 2001, urmate de atacurile cu antrax prin serviciile poștale americane, ilustrează vulnerabilitatea publicului la atacurile teroriste, inclusiv acelea care folosesc microbi. Cheia în combaterea atacurilor bioteroriste este un sistem de supraveghere și de educare a sănătății publice extrem de funcțional care să identifice și să gestioneze rapid atacul.

Agenții microbieni de bioterorism pot fi utilizați în forma lor naturală sau pot fi în mod deliberat modificați pentru a maximiza efectul dăunător. Modificările de creștere a caracterului vătămător al unui agent microbial includ modificări genetice ale microbilor pentru a le spori rezistența la medicamente antimicrobiene, crearea de aerosoli cu particule fine, tratament chimic pentru stabilizarea și prelungirea virulenței, și alterarea ariei gazdelor ce pot fi infectate prin modificarea receptorilor proteici de suprafață. Unele dintre aceste procese intră în categoria de *acțiuni de armare*, un termen care descrie procesarea microbilor sau a toxinelor într-o manieră menită să le sporească efectele dăunătoare odată cu eliberarea lor. Caracteristicile cheie ale unei arme biologice eficiente sunt prezentate în **Tabelul 33-1**. Centers for Disease Control and Prevention din SUA (CDC) a clasificat agenții microbieni care ar putea fi folosiți în atacuri de bioterorism în trei categorii: A, B și C (**Tabelul 33-2**). Agenții din categorie

**TABELUL 33-1** CARACTERISTICI CHEIE ALE AGENȚILOR BIOLOGICI FOLOSIȚI CA ARME BIOLOGICE

1. Morbiditate și mortalitate ridicate.
2. Potențialul de transmitere de la persoană la persoană.
3. Doză infectantă redusă și extrem de infecțioasă prin aerosoli.
4. Absența capacității de diagnosticare rapidă.
5. Absența unui vaccin eficient universal disponibil.
6. Potențialul de a provoca anxietate.
7. Disponibilitatea patogenului și fezabilitatea producției.
8. Stabilitatea în mediul înconjurător.
9. Bază de date de cercetări și dezvoltare precedente.
10. Potențialul de a fi transformat în armă biologică.

**Sursă:** după L. Borio și colab.: JAMA 287:2391, 2002; folosit cu permisiunea autorului.



**TABELUL 33-2 CLASIFICAREA CDC A AGENTILOR PATOGENI****Categoria A**Antrax (*Bacillus anthracis*)Botulism (toxina *Clostridium botulinum*)Ciuma (*Yersinia pestis*)Variola (*Variola major*)Tularemia (*Francisella tularensis*)

Febre hemoragice virale

Arenavirusuri: Lassa, New World (Machupo, Junin, Guanarito și Sabia)

Bunyviridae: Crimean-Congo, Rift Valley

Filoviridae: Ebola, Marburg

**Categoria B**Bruceloza (*Brucella* spp.)Toxina epsilon a *Clostridium perfringens*Pericole alimentare (de exemplu, *Salmonella* spp., *Escherichia coli* 0157:h7, *Shigella*)Morva (*Burkholderia mallei*)Meliodoza (*B. pseudomallei*)Psitacoza (*Chlamydia psittaci*)Febra Q (*Coxiella burnetii*)Ricina toxică din *Ricinus communis*

Enterotoxina B stafilococcică

Febra tifoidă (*Rickettsia prowazekii*)

Encefalita virală [alfavirusuri (de exemplu, encefalia ecvină venezueleană, estică și vestică)]

Pericole de siguranță transmisibile prin apă (de exemplu, *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*)**Categoria C**

Boli infecțioase emergente care reprezintă pericol cum sunt Nipah, hantavirusul, coronavirusul SARS și gripa pandemică.

**Abrevieri:** SARS, sindrom respirator acut sever.**Sursă:** Centers for Disease Control and Prevention și National Institute of Allergy and Infectious Diseases (SUA).

A sunt patogenii cu cea mai mare prioritate. Ei reprezintă riscul cel mai mare pentru securitatea națională pentru că (1) pot fi ușor diseminați sau transmiși de la o persoană la alta, (2) sunt asociați cu rate ridicate de mortalitate, (3) au un potențial de a cauza panică publică și perturbări sociale semnificative, și (4) necesită acțiune specială și pregătire din partea sistemului public de sănătate.

**Antrax (*Bacillus Anthracis*)**

**Antraxul ca armă biologică.** Antraxul este o armă biologică prototip. Deși este doar rareori răspândit prin contact de la persoană la persoană, are multe alte caracteristici ale unei arme biologice ideale, așa cum sunt prezentate în tabelul 33-1. Impactul potențial al folosirii antraxului ca armă biologică este ilustrat de eliberarea aparent accidentală a sporilor de antrax în anul 1979 din cadrul unei instalații care producea arme biologice în Sverdlosk, Rusia. Ca rezultat al acestei eliberări atmosferice a sporilor de antrax, cel puțin 77 de cazuri de antrax (dintre care 66 au fost fatale) au apărut în populația dintr-o zonă aflată la 4 km în direcția vântului. Decese printre animalele de fermă au fost înregistrate chiar și la 50 km de locul eliberării. Intervalul dintre expunerea probabilă și declanșarea simptomelor a variat de la 2 la 43 de zile, cu majoritatea cazurilor apărând în primele 2 săptămâni. În septembrie 2001 publicul american a fost expus la spori de antrax transmiși prin intermediul serviciului poștal american. Au fost 22 de cazuri confirmate: 11 cazuri de inhalare de spori (dintre care 5 mortale) și 11 de infectare cutanată (fără decese). Cazurile au apărut la indivizii care au deschis plicurile contaminate, cât și la lucrătorii poștali implicați în procesul de distribuție a scrisorilor.

**Caracteristici microbiologice și clinice** (Vezi și Cap. 138 și 221, HPIM-18)

- Antraxul este provocat de infecția cu *B. anthracis*, un bacil Gram-pozitiv, imobil, care formează spori, ce poate fi întâlnit în sol și provoacă în principal boli la bovine, capre și oi.
- Sporii pot rămâne viabili timp de zeci de ani în mediu și pot fi dificil de distrus prin procedurile tradiționale de decontaminare. Aceste proprietăți fac din antrax o armă biologică ideală.
- Infecțiile la oameni instalate în mod natural apar ca urmare a expunerii la animale sau produse animale infectate.

Au fost descrise trei forme majore de antrax:

1. *Antraxul gastrointestinal* este rar și improbabil să rezulte ca urmare a unui atac bioterrorist.
2. *Antraxul cutanat* apare ca urmare a introducerii sporilor printr-o leziune a pielii. Leziunile încep ca papule urmate de dezvoltarea unei escare negre. Înainte de disponibilitatea antibioticelor, aproximativ 20% dintre cazurile de antrax cutanat erau fatale.
3. *Antraxul inhalator* este forma cea mai probabilă să apară în urma unui act terorist. Acesta apare ca urmare a inhalării de spori care se depun în spațiile alveolare. Sporii sunt fagocitați de macrofagele alveolare și sunt transportați în ganglionii limfatici regionali unde germinează. După germinare, bacteriile se dezvoltă rapid și produc toxine. Diseminarea hematologică ulterioară duce la colaps cardiovascular și moarte. Cele mai timpurii simptome sunt asemănătoare unui prodrom viral cu febră, stare de rău și simptome abdominale/toracice care progresează rapid la șoc septic. Lărgirea mediastinului și revărsatele pleurale sunt semne tipice pe o radiografie toracică. În trecut considerat 100% fatal, experiența cumulată în epidemiile de la Sverdlosk și în atacurile din SUA arată o rată de supraviețuire > 50% dacă se instituie prompt o terapie cu antibioticele potrivite. Conștientizarea posibilității diagnosticării antraxului este esențială pentru inițierea promptă a terapiei.



**TRATAMENT Antrax (Vezi Tabelul 33-3)**

Antraxul poate fi tratat cu succes dacă boala este recunoscută cu promptitudine și terapia potrivită cu antibiotice este inițiată.

- Penicilina, ciprofloxacina și doxiciclina sunt în momentul de față aprobate pentru tratamentul antraxului.
- Clindamicina și rifampicina au o activitate *in vitro* împotriva microorganismului și ar putea fi folosite în schema de tratament.
- Pacienții cu antrax inhalator nu sunt contagioși și nu necesită proceduri speciale de izolare.

**Vaccinarea și profilaxia**

- În momentul de față există un singur vaccin aprobat pentru folosire, produs dintr-o cultură supernatantă de celule libere dintr-o tulpină atenuată de *B. anthracis* (tulpina Stern).
- Recomandările în momentul de față pentru profilaxia postexpunere sunt 60 de zile de antibiotice (vezi Tabelul 33-1); studii recente realizate pe animale sugerează că vaccinarea postexpunere ar putea avea unele beneficii adiționale.

**Ciuma (*Yersinia Pestis*) (Vezi și Cap. 100)**

**Ciuma (pesta) ca armă biologică.** Deși ciumei îi lipsește stabilitatea în mediu a antraxului, natura extrem de contagioasă a infecției și rata ridicată a mortalității fac din ciumă un important agent de bioterorism. Ca armă biologică, ciuma ar fi cel mai bine furnizată prin aerosoli care ar duce primar la ciumă pulmonară. În cazul unui astfel de atac, transmiterea prin contact direct de la persoană la persoană a ciumei prin aerosoli respiratori ar putea duce la un număr ridicat de cazuri secundare.

**Microbiologie și caracteristici clinice, vezi Cap. 100.**

**TRATAMENT Ciuma Vezi Tabelul 33-3 și Cap. 100.****Variola (*Variola major* și *V. minor*) (vezi și Caps. 183 și 221, HPIM-18)**

**Variola ca armă biologică** Variola ca o boală a fost eradicată la nivel global înainte de anul 1980 printr-un program de vaccinare globală. Cu toate acestea, cu încetarea imunizărilor antivariolă în SUA în anul 1972 (și în întreaga lume în 1980), aproape jumătate din populația americană este susceptibilă în ziua de azi la variolă. Având în vedere natura infecțioasă și rata mortalității de 10-30% la indivizii neimunizați, eliberarea intenționată a virusului ar putea avea efecte devastatoare asupra populației. În absența măsurilor eficiente de carantină, o infectare inițială de 50-100 de persoane în prima generație de cazuri se poate multiplica cu un factor de 10 sau 20 la fiecare generație succesivă. Aceste lucruri fac din variolă o armă biologică formidabilă.

**Microbiologie și caracteristici clinice** Variola este cauzată de unul dintre două virusuri srâns înrudite ADN cu dublu catenare, *V. major* sau *V. minor*. Ambele virusuri sunt membre ale genului *Orthopoxvirus* din familia *Poxviridae*. Infecția cu *V. minor* este în general mai puțin severă, cu rată redusă de mortalitate; astfel *V. major* este singurul considerat ca o potențială armă biologică.

**TABELUL 33-3** SINDROAME CLINICE, PROFILAXIE ȘI STRATEGII DE TRATAMENT PENTRU BOLILE PROVOCATE DE AGENȚII DIN CATEGORIA A

Agent	Sindrom clinic	Perioadă de incubație	Diagnostic	Tratament	Profilaxie
<i>Bacillus anthracis</i> (antrax)	Leziune cutanată	1-12 zile	Culturi, colorație Gram, PCR, colorație Wright a frotiului periferic	Postexpunere	Vaccin antiantrax ad-sorbit
	Papule până la escare			Ciprofloxacină, 500 mg, p.o. x 2/zi x 60 de zile <i>sau</i>	Vaccinuri cu antigen protector recombinant se află în stadiul de studiu
	Boala inhalatorie	1-60 de zile		Doxiciclină 100 mg p.o. x 2/zi x 60 de zile <i>sau</i>	
	Febră, stare general alterată, disconfort abdominal și toracic Revărsat pleural, mediastin lărgit pe radiografia toracică			Amoxicilină, 500 mg p.o. la 8 ore, foarte probabil să fie eficientă dacă tulpina este sensibilă la peniciline  <i>Boli active:</i> Ciprofloxacină 400 mg i.v. la 12 ore <i>sau</i> Doxiciclină 100 mg i.v. la 12 ore <i>plus</i> Clindamicină 900 mg i.v. la 8 ore și/sau rifampicină, 300 mg la 12 ore; treceți la administrare p.o. când pacientul este stabilizat x 60 zile în total  <i>Strategiile cu antitoxine:</i> Neutralizarea anticorpilor monoclonali și policlornali se află în studiu	

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 33-3** SINDROAME CLINICE, PROFILAXIE ȘI STRATEGII DE TRATAMENT PENTRU BOLILE PROVOCATE DE AGENȚII DIN CATEGORIA A (CONTINUARE)

Agent	Sindrom clinic	Perioadă de incubație	Diagnostic	Tratament	Profilaxie
<i>Yersinia pestis</i> (Ciumă pulmonară)	Febră, tuse, dispnee, hemoptizie  Infiltrație și condensare la radiografia toracică	1-6 zile	Culturi, colorație Gram, anticorpi la fluorescența directă, PCR	Gentamicină, 2,0 mg/kg corp i.v. doză de încărcare, apoi 1,7 mg/kg corp la 8 ore i.v. <i>sau</i>  Streptomicină 1 g la 12 ore i.m. sau i.v. Alternativele includ doxiciclină 100 mg x 2/zi p.o. sau i.v.; cloramfenicol 500 mg p.o. sau i.v.	Doxiciclină, 100 mg p.o. x 2/zi (ciprofloxacină poate fi de asemenea activă)  Vaccin cu inactivare prin formalină (aprobat de FDA; nu este disponibil)
Variola major (variolă)	Febră, cefalee, stare generală alterată, dureri de spate, vărsături  Leziuni cutanate macopululare, apoi veziculare și în final pustuloase	7-17 zile	Cultură, PR, microscopie electronică	Măsurile de susținere; se poate lua în considerare administrarea de cidofovir; imunoglobulină anti-vaccinia	Vaccinare anti-vaccinia
<i>Francisella tularensis</i> (tularemia)	Febră, frisoane, stare de rău, mialgie, disconfort toracic, dispnee, cefalee, rash cutanat, faringită, conjunctivită  Adenopatie hilară la examinarea radiologică a toracelui	1-14 zile	Colorație Gram, culturi, imunohistochimie, PCR	Streptomicină, 1 g i.m. x 2/zi <i>sau</i>  Gentamicină, 5 mg/kg corp zilnic div la 8 ore i.v. pentru 14 zile <i>sau</i> Doxiciclină 100 mg i.v. sau	Doxiciclină, 100 mg p.o. x 2/zi x 14 zile <i>sau</i>  Ciprofloxacină, 500 mg p.o. x 2/zi x 14 zile

Febre virale hemoragice	Febră, mialgie, rash, encefalită, prostrăție	2-21 de zile	RT-PCR, testare serologică pentru antigen sau anticorp,  Izolare virală de către CDC sau U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID)	Cloramfenicol, 15 mg/kg corp până la 1 g i.v. x 4/zi sau Ciprofloxacină, 400 mg i.v. x 2/zi Măsuri de susținere	Nu se cunoaște nicio metodă de chimioprofilaxie
Toxina botulinică ( <i>Clostridium botulinum</i> )	Gură uscată, vedere încetșată, ptoză, slăbiciune, dizartrie, disfagie, amețeli, insuficiență respiratorie, paralizie progresivă, pupile dilatate	12-72 de ore	Dozare biologică pe șoarece, dozare imunologică a toxinei	Ribavirină 30 mg/kg corp până la 2 g x 1, urmată de 16 mg/kg corp i.v. până la 1 g la 6 ore pentru 4 zile, urmat de 8 mg/kg corp i.v. până la 0,5 g la 8 ore x 6 zile Măsuri de susținere care includ ventilație, antitoxina ecvină HBAT	Se ia în considerare tratamentul cu ribavirin în situații de risc ridicat  Administrarea de anti-toxină

**Abrevieri:** CDC, Centers for Diseases Control and Prevention, SUA; FDA, Food and Drug Administration, SUA; HBAT, antitoxina botulinică heptavalentă, PCR, reacția de polimerizare în lanț; RT-PCR, revers transcriptaza PCR.



Infecția cu V. major apare în general după contactul cu o persoană infectată din momentul în care iritația maculopapulară apare prin crustele leziunilor pustulare. Infecția se produce prin inhalarea picăturilor de salivă care conțin virusul. Hainele sau așternuturile contaminate pot, de asemenea, răspândi infecția. La aproximativ 12-14 zile de la expunerea inițială pacientul prezintă febră ridicată, vărsături, cefalee, dureri de spate și o iriație maculopapulară care începe pe față și extremități și apoi se extinde pe trunchi. Leziunile cutanate evoluează în vezicule care ulterior devin pustule cu coajă. Leziunile maculare apar și pe mucoasa orală, iar apoi se transformă în ulcere. Variola este asociată cu o rată a mortalității de 10-30%. Istoric, aproximativ 5-10% dintre cazurile naturale manifestează forme atipice extrem de virulente, clasificate ca *hemoragice* și *maligne*. Acestea sunt dificil de recunoscut din cauza manifestărilor atipice. Ambele forme au debut similar de boală severă cu durată prelungită caracterizată prin febră ridicată, dureri severe de cap, abdominale și de spate. În formele hemoragice, eritemul cutanat apare urmat de peteșii și hemoragii ale pielii și ale mucoaselor. În forma malignă, apar leziuni cutanate confluențe, dar acestea nu progresează niciodată în stadiul de pustule. Ambele forme sunt în general fatale, decesul producându-se în 5-6 zile.

**TRATAMENT****Variola**

Tratamentul este unul de susținere. Nu există o terapie antivirală specifică aprobată pentru varicelă; cu toate acestea, anumite medicamente par promițătoare în testele preclinice pe animale. Variola este extrem de infecțioasă la contactul strâns; pacienții care sunt cazuri suspectate ar trebui să fie plasați sub proceduri stricte de izolare.

**Vaccinarea și profilaxia** Variola este o boală care poate fi prevenită prin vaccinare. Experiențele trecute și prezente indică faptul că vaccinul antivariolic este asociat cu o incidență foarte scăzută de complicații severe (vezi Tabelul 221-4, p. 1775, HPIM-18). Dilema cu care societatea se confruntă în momentul de față în ceea ce privește beneficiile/riscurile vaccinării antivariolă este aceea că, în timp ce riscurile vaccinării sunt cunoscute, riscul ca o persoană să elibereze în mod voit și eficient virusul în public este necunoscut. Având în vedere complicațiile rare, dar potențial severe, asociate cu vaccinarea folosindu-se vaccinul disponibil în momentul de față comparativ cu nivelul de amenințare curent, autoritățile publice de sănătate au decis că vaccinarea populației generale nu este indicată.

**Tularemia (*Francisella Tularensis*) (vezi și Cap. 100)**

**Tularemia ca armă biologică** Tularemia a fost studiată ca agent biologic încă de la jumătatea secolului al XX-lea. Se pare că atât SUA, cât și fosta Uniune Sovietică au avut programe active de investigare a acestui microorganism cu privire la potențialul ca armă biologică. S-a sugerat că programul sovietic s-a extins în era biologiei moleculare și că anumite tulpini de *F. tularensis* s-ar putea să fi fost modificate genetic pentru a fi rezistente la antibioticele comune. *F. tularensis* este extrem de infecțios și poate provoca morbiditate și mortalitate semnificative. Aceste aspecte fac viabilă considerarea acestui organism ca o posibilă armă biologică, ce ar putea fi diseminată fie prin aerosoli, fie prin alimente sau apă potabilă.

**Microbiologie și Aspecte clinice Vezi Cap. 100.**

**TRATAMENT** Tularemia Vezi Tabelul 33-3 și Cap. 100.

### **Febre hemoragice virale (vezi și Cap. 113)**

**Febrele hemoragice virale ca arme biologice** Mai multe dintre virusurile febrei hemoragice au fost raportate ca fiind transformate în arme de către Uniunea Sovietică și SUA. Studiile pe primat nonumane indică faptul că infecția poate fi stabilită cu foarte puțin agent contaminator și că se pot produce aerosoli infecțioși.

**Microbiologia și aspectele clinice Vezi Cap. 113.**

**TRATAMENT** Febre hemoragice virale Vezi Tabelul 33-3 și Cap. 113.

### **Toxina botulinică (*Clostridium botulinum*) (Vezi și Cap. 101)**

**Toxina botulinică ca armă biologică** Într-un atac de bioterrorism, toxina botulinică ar fi cel mai probabil dispersată sub formă de aerosoli sau folosită pentru a contamina alimentele. Este posibilă și contaminarea surselor de apă potabilă, dar toxina ar fi foarte probabil degradată de clorul folosit în purificarea apei potabile. Toxina poate fi, de asemenea, inactivată prin încălzirea hranei la  $> 85^{\circ}\text{C}$  timp de  $> 5$  minute. SUA, fosta Uniune Sovietică și Irakul au recunoscut că au studiat toxina botulinică și aplicabilitatea ei ca armă biologică. Unică între agenții de categorie A prin faptul că nu este un microorganism viu, toxina botulinică este una dintre cele mai potente și letale toxine cunoscute omului. A fost estimat ca 1 g de toxină este suficientă pentru a omorî un milion de oameni dacă este dispersată în mod adecvat.

**Microbiologia și aspectele clinice Vezi Cap. 101.**

**TRATAMENT** Toxina botulinică vezi Tabelul 33-3 și Cap. 101.

### **■ AGENȚII DIN CATEGORIILE B ȘI C (VEZI TABELUL 33-2)**

Agenții din categoria B sunt următorii ca prioritate și includ agenți care sunt ușor de diseminat, produc morbiditate moderată și mortalitate scăzută, și necesită capacități ridicate de diagnostic.

Agenții din categoria C sunt pe locul trei ca prioritate în agenda de bioapărare. Acești agenți includ patogeni emergenți, cum ar fi coronavirusul SARS (sindromul respirator acut sever) sau un virus de gripă pandemică, la care populația generală nu are imunitate. Agenții de categorie C ar putea fi produși pentru diseminare în masă în viitor. Este important de notat că aceste categorii sunt empirice și, în funcție de circumstanțele viitoare, notele de prioritate pentru un anumit agent microbial s-ar putea să se schimbe.

### **■ PROFILAXIE ȘI PREGĂTIRE**

Așa cum s-a discutat și mai sus, o gamă largă de agenți au potențialul de a fi folosiți împotriva populației civile în cazul unui atac bioterrorist. Personalul



medical trebuie să mențină un grad ridicat de suspiciune că o prezentare clinică neobișnuită sau o acumulare de boli rare s-ar putea să nu fie doar o întâmplare, ci primul semn al unui atac bioterorist. Indicatorii timpurii posibili ai unui atac bioterorist pot include:

- Apariția de boli rare într-o populație sănătoasă.
- Apariția unui număr neobișnuit de mare de cazuri de infecție rară.
- Apariția într-o populație urbană a unei boli infecțioase care de obicei este localizată doar în mediul rural.

Având în vedere importanța unui diagnostic rapid și a unui tratament timpuriu pentru multe dintre aceste boli, este important ca echipa de îngrijire medicală să raporteze orice cazuri suspectate de bioterorism la autoritățile locale și statale acreditate.

## BIOTERORISMUL CHIMIC

Folosirea de agenți chimici de război (CWA) ca arme teroriste împotriva populației civile reprezintă o amenințare potențială care trebuie abordată de oficialii publici și profesioniștii medicali. Folosirea de gaz paralizant și gaz muștar de către Irak împotriva armatei iraniene și a civililor kurzi și atacurile cu gaz sarin în 1994-1995 în Japonia susțin această amenințare.

O descriere detaliată a diferitelor tipuri de CWA poate fi găsită în [Cap. 222](#), HPIM-18, și pe siteul CDC la [www.bt.cdc.gov/agent/agentlistchem.asp](http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlistchem.asp). În această secțiune se vor discuta doar gazul paralizant și substanțele vezicante, deoarece acestea sunt considerate cele mai probabil a fi folosite în cazul unui atac terorist.

### SUBSTANȚELE VEZICANTE (IPERITA, NITROGEN-MUȘTAR, LEWISITĂ)

Iperita reprezintă substanța prototip pentru acest grup și a fost prima oară folosită pe câmpurile de luptă din Europa în timpul Primului Război Mondial. Acest agent reprezintă o amenințare atât ca gaz, cât și ca lichid asupra suprafețelor cutanate expuse. Organele cel mai frecvent afectate sunt pielea, ochii și căile respiratorii; expunerea la cantități mari de iperită poate avea ca rezultat toxicitatea măduvei hematogene. Iperita se dizolvă lent în mediile apoase cum ar fi transpirația sau lacrimile, dar odată dizolvată, formează compuși reactivi care reacționează cu proteinele celulare, membrane și cel mai important cu ADN-ul. Mare parte dintre leziunile biologice ale acestui agent par a fi rezultatul alcalinizării ADN-ului și cross-linkării în celulele cu diviziune rapidă din epiteliul corneean, piele, epiteliul mucoasei bronhice, epiteliul intestinal și măduva hematogenă. Iperita reacționează cu țesuturile la câteva minute de la pătrunderea în organism.

### Caracteristici clinice

Efectele topice ale gazului muștar (iperită) apar în piele, căile respiratorii și ochi. Absorbția agentului poate produce efecte în măduva hematogenă și tractul intestinal (leziuni directe asupra tractului intestinal pot apărea dacă iperita este ingerată odată cu hrană sau apă contaminată).

- *Pielea*: eritemul este cea mai minoră și cea mai timpurie manifestare; ariile implicate ale pielii dezvoltă apoi vezicule care se unesc pentru a forma bule; expunerea la doze mari poate duce la necroza de coagulare în aceste bule.
- *Căile respiratorii*: inițial și, cu expuneri minore, singurele manifestări la nivelul căilor respiratorii sunt arsuri ale nărilor, epistaxis, dureri sinusale și faringiene. În cazul expunerilor la concentrații mai mari, pot apărea leziuni la

nivelul traheei și al căilor respiratorii inferioare, producând laringită, tuse și dispnee. În cazul expunerilor semnificative, poate apărea necroza mucoasei respiratorii ce duce la formarea de pseudomembrane și blocajul căilor respiratorii. Infecția secundară poate apărea din cauza invaziei bacteriene în mucoasa respiratorie denudată.

- **Ochii:** ochii reprezintă organele cele mai sensibile la leziunile provocate de gazul muștar. Expunerea la concentrații reduse poate produce doar eritem și iritații. Expunerea la concentrații mai ridicate produce leziuni progresiv mai severe sub forma de conjunctivită, fotofobie, durere, blefarospasm și leziuni corneene.
- Manifestările GI includ greață și vărsături, care pot dura până la 24 de ore.
- Supresia măduvei hematogene, cu vârfuri la 7 și 14 zile după expunere, poate avea ca rezultat instalarea septicemiei din cauza leucopeniei.

### TRATAMENT Iperită

Decontaminarea imediată este esențială pentru reducerea la minimum a leziunilor. Înlăturați imediat hainele și spălați cu grijă pielea cu apă și săpun. Ochii trebuie clătiți cu cantități abundente de apă sau soluție salină. Îngrijirea medicală ulterioară este de susținere. Veziculele cutanate ar trebui să fie lăsate intacte. Bulele mai mari trebuie debridate și tratate cu preparate topice cu antibiotice. Îngrijirea intensivă similară cu cea acordat în cazuri de arsuri severe este necesară pentru pacienții cu expunere severă. Pentru cazurile de expunere respiratorie minoră/moderată s-ar putea să fie nevoie de tratament cu oxigen. Intubarea și ventilarea mecanică sunt necesare în cazurile de spasm laringian și leziuni severe ale căilor respiratorii inferioare. Pseudomembranele trebuie înlăturate prin aspirare; pentru bronhospasm se pot folosi cu succes bronhodilatatoare. Folosirea factorului de stimulare a coloniilor de granulocite și/sau transplantul de celule stem pot fi eficiente în cazurile de supresie severă a măduvei hematopoietice.

### ■ AGENȚII CU ACȚIUNE NERVOASĂ

Agenții organofosforici cu acțiune nervoasă produc cele mai multe decese dintre CWA și funcționează prin inhibarea acetilcolinesterazei sinaptice, creând o criză colinergică acută. Agenții organofosforici „clasici” sunt: tabun, gazul sarin, soman, ciclosarin și VX. Toți agenții sunt lichizi la temperatură și presiune normală. Cu excepția VX, toți acești agenți sunt extrem de volatili, iar vărsarea chiar și unei cantități infime de agent lichid reprezintă un pericol serios de vapori.

#### Mecanism

Inhibiția acetilcolinesterazei reprezintă principalul efect periculos pentru viață al acestor agenți. Într-o sinapsă colinergică, enzima acetilcolinesterază funcționează ca un comutator de oprire pentru a regla transmisia sinaptică colinergică. Inhibarea acestei enzime permite acumularea de acetilcolină eliberată, având ca rezultat suprastimularea organelor țintă și ducând la ceea ce este denumit clinic *criză colinergică*.

#### Caracteristici clinice

Manifestările clinice ale agenților cu acțiune nervoasă sunt identice pentru formele lichide sau solide. Manifestările inițiale includ mioză, vedere neclară,



cefalee și secreții orofaringiene abundente. Odată ce agentul ajunge în circulația sangvină (de obicei, via vapori inhalati) manifestările de supraîncărcare colinergică includ greață, vărsături, crampe abdominale, greutate în respirație, mioclonii, instabilitate cardiovasculară, pierderea stării de conștiință, convulsii și apnee centrală. Debutul simptomelor după expunerea la vapori este rapid (câteva secunde până la câteva minute). Expunerea la lichide are ca rezultat o diferență în debutul și ordinea simptomelor. Contactul unui agent cu pielea intactă produce transpirație localizată urmată de fasciculații musculare localizate. Odată ajuns în mușchi, agentul intră în circulație și provoacă simptomele descrise mai sus.

**TRATAMENT****Agenți cu acțiune nervoasă**

Din cauză că agenții din această categorie au un timp de înjumătățire foarte scurt, îmbunătățirea stării pacientului ar trebui să fie rapidă dacă expunerea este întreruptă, îngrijirea de susținere potrivită și se administrează antidoturile corespunzătoare. Astfel, tratamentul intoxicației acute cu agenți cu acțiune nervoasă implică decontaminarea, suportul respirator, antidoturi.

1. *Decontaminarea*: procedurile sunt aceleași ca cele descrise mai sus pentru iperită.
2. *Susținerea respiratorie*: moartea în urma expunerii la agenți cu acțiune nervoasă survine de obicei din cauza insuficienței respiratorii. Ventilația va fi complicată de creșterea rezistenței respiratorii și a secrețiilor. Înainte de inițierea respirației mecanice ar trebui administrată atropină.
3. *Terapia cu antidot (vezi Tabelul 33-4)*:
  - a. *Atropina*: în general, este agentul anticolinergic de elecție pentru tratarea intoxicației cu agenți toxici cu acțiune nervoasă. Atropina inversează rapid suprasarcina colinergică la sinapsa muscarinică, dar nu are efect asupra sinapselor nicotice. Din acest motiv, atropina poate trata cu rapiditate efectele respiratorii periculoase ale agenților cu acțiune nervoasă, dar nu va avea efect asupra efectelor neuromusculare. Doza de start este de 2-6 mg i.m. cu rapel la fiecare 5-10 minute până când respirația și secrețiile se ameliorează. La pacienții afectați minor, cu mioză și fără simptome sistemice, picăturile cu atropină sau homoatropină sunt suficiente.
  - b. *Terapia cu oxime*: oximele sunt nucleofile care ajută la restaurarea funcției enzimatică prin reactivarea colinesterazei al cărui site activ a fost ocupat și legat de către agentul toxic. Oximele sunt disponibile în SUA sub formă de 2-pralidoxim clorid (2-PAM Cl). Tratamentul cu 2-PAM s-ar putea să provoace creșterea tensiunii arteriale.
  - c. *Anticonvulsivante*: convulsiile produse de agenții toxici nu răspund la tratamentul anticonvulsivant de rutină cu fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, valproat sau lamotrigină. Singura clasă de medicamente cunoscută a avea eficacitate în tratamentul convulsiilor induse de agenții toxici cu acțiune nervoasă sunt benzodiazepinele. Diazepamul este singurul medicament din această clasă aprobat pentru folosire în SUA pentru tratamentul convulsiilor (deși și alte benzodiazepine au avut succes în modelele animale).

**TABELUL 33-4 RECOMANDĂRILE DE ANTIDOT DUPĂ EXPUNEREA LA AGENȚI TOXICI**

**Antidoturi**

Vârsta pacientului	Efectele minore/moderate <sup>a</sup>	Efectele severe <sup>b</sup>	Alte tratamente
Sugari (0-2 ani)	Atropină: 0,05 mg/kg corp i.m. <i>sau</i> 0,02 mg/kg corp i.v. <i>și</i> 2-PAM clorură: 15 mg/kg corp i.m. <i>sau</i> lent i.v.	Atropină: 0,1 mg/kg corp i.m. <i>sau</i> 0,02 kg corp i.v.; <i>și</i> 2-PAM clorură: 25 mg/kg im <i>sau</i> 15mg/ kg corp i.v. lent	Ventilație mecanică după administrarea antidotului în cazul expunerii severe
Copii (2-10 ani)	Atropină: 1 mg i.m. <i>sau</i> 0,02 mg/kg corp i.v. <i>și</i> 2-PAM clorură <sup>c</sup> : 15 mg/kg corp i.m. <i>sau</i> i.v. lent	Atropină: 2 mg i.m. <i>sau</i> 0,02 mg/kg corp i.v. <i>și</i> 2-PAM clorură: 25 mg/kg corp i.m. <i>sau</i> 15mg/kg corp i.v. lent	Repetăți atropina (2 mg i.m. <i>sau</i> 1 mg i.m. pentru bebeluși) la intervale de 5-10 minute până când secrețiile s-au redus <i>și</i> respirația este confortabilă sau rezistența căilor respiratorii se apropie de normal
Adolescenți (>10 ani)	Atropină: 2 mg i.m. <i>sau</i> 0,02 mg/kg corp i.v. <i>și</i> 2-PAM clorură <sup>c</sup> : 15 mg/kg corp i.m. <i>sau</i> i.v. lent	Atropină: 4 mg i.m. <i>sau</i> 0,02 mg/kg corp i.v. <i>și</i> 2-PAM clorură: 25 mg/kg corp i.m. <i>sau</i> 15mg/kg corp i.v. lent	
Adulți	Atropină: 2-4 mg i.m. <i>sau</i> 0,02 mg/kg corp i.v. <i>și</i> 2-PAM clorură <sup>c</sup> : 600 mg/kg corp i.m. <i>sau</i> 15 mg/kg i.v. lent	Atropină: 6 mg i.m.; <i>și</i> 2-PAM clorură: 1 800 mg i.m. <i>sau</i> 15 mg/kg corp i.v. lent	Fentolamina pentru hipertensiunea indusă de 2-PAM clorură: (5 mg i.v. pentru adulți; 1 mg i.v. pentru copii). Diazepam pentru convulsii: (0,2-0,5 mg i.v. pentru copiii < 5 ani; 1 mg i.v. pentru copii > 5ani; 5 mg i.v. pentru adulți)
Persoane în vârstă, slăbite	Atropină: 1 mg i.m.; <i>și</i> 2-PAM clorură: 10 mg/kg corp i.m. <i>sau</i> 5-10 mg/kg i.v. lent	Atropină: 2-4 mg i.m. <i>și</i> 2-PAM clorură: 25 mg/kg i.m. <i>sau</i> 5-10 mg/kg i.v. lent	

<sup>a</sup> Efectele minore/moderate includ transpirație localizată, fasciculații musculare, greață, vărsături, slăbiciune, dispnee.

<sup>b</sup> Dacă doza calculată depășește doza i.m. pentru adulți, se ajustează în consecință.

**Sursă:** Departamentul de Sănătate al Statului New York.

<sup>c</sup> Efectele severe includ starea de inconștiență, convulsii, apnee, paralizie flască.

**Notă:** 2-PAM este clorura pralidoxim sau clorura protopam.



## BIOTERORISMUL CU RADIAȚII

Dispozitivele nucleare sau cu radiații reprezintă o a treia categorie de arme care ar putea fi folosite într-un atac terorist. Există două tipuri majore de atacuri ce ar putea avea loc. Primul este folosirea unui dispozitiv de dispersie a radiațiilor care poate provoca dispersia de material radioactiv fără detonarea unei explozii nucleare. Astfel de dispozitive pot folosi explozive convenționale pentru a dispersa radionuclizii. Cel de al doilea tip, mai puțin probabil scenariu, ar fi folosirea unei arme nucleare de către teroriști împotriva unei ținte civile. Pe lângă armare, expunerea dăunătoare umană a avut loc și din cauza unor accidente. Consecințele bolii de radiație rămân aceleași pentru expunerea accidentală ca și cele intenționate.

### TIPURI DE RADIAȚII

Radiația alfa este alcătuită din particule încărcate pozitiv care conțin doi protoni și doi neutroni. Datorită dimensiunilor mari, particulele alfa au o putere limitată de penetrare. Materialele textile și pielea pot împiedica de obicei particulele alfa să pătrundă în organism. Dacă particulele alfa sunt internalizate, ele pot provoca leziuni celulare semnificative.

Radiațiile beta sunt alcătuite din electroni care călătoresc doar distanțe scurte în țesuturi. Straturile de plastic și haine pot opri majoritatea particulelor beta. Particulele beta cu energie mai mare pot provoca leziuni ale stratului bazal al pielii similare cu arsurile termice.

Radiațiile gama și radiațiile X sunt forme de radiații electromagnetice eliberate din nucleul atomic. Câteodată denumite și radiații penetrante, atât unele, cât și celelalte pot penetra cu ușurință materia și sunt principalele tipuri de radiații care provoacă expunerea completă a corpului (vezi mai jos).

Particulele de neutroni sunt grele și nu au încărcătură electrică; sunt frecvent emise în timpul unei detonări nucleare. Capacitatea lor de a penetra țesuturile este variabilă, în funcție de energia pe care o posedă. Este mai puțin probabil ca ele să fie generate în diferite scenarii de bioterorism cu radiații.

Unitățile de măsurare a radiațiilor sunt rad-ul și grey-ul. Rad-ul este energia depozitată în materia vie și este egală cu 100 ergi/g de țesut. Rad-ul a fost înlocuit în SI cu grey-ul (Gy).  $100 \text{ rad} = 1 \text{ Gy}$ .

### TIPURI DE EXPUNERE

Expunerea completă reprezintă depozitarea de radiații în întreg organismul. Particulele alfa și beta au putere penetrantă limitată și nu provoacă expunere completă decât dacă sunt internalizate în cantități foarte mari. Expunerea completă datorată radiațiilor gamma și X, sau particulelor de neutroni cu energie ridicată, poate penetra întregul corp, provocând leziuni în țesuturi și organe multiple.

*Contaminarea externă* apare ca rezultat al contaminării cu particule radioactive a suprafeței corpului, a hainelor și a părului. Aceasta este forma dominantă de contaminare probabilă să aibă loc într-un atac terorist care utilizează un dispozitiv de dispersie. Cel mai probabil, substanțele contaminante ar emite radiații alfa și beta. Particulele alfa nu penetrează pielea, astfel că produc leziuni sistemice minime. Substanțele care emit radiații beta pot provoca arsuri cutanate semnificative. Substanțele care emit radiații gama provoacă, pe lângă leziunile cutanate, și leziuni interne semnificative.

*Contaminarea internă* se produce atunci când materialul radioactiv este inhalat, ingerat sau reușește să pătrundă în corp printr-o leziune cutanată. Principala

cale de acces în corp pentru contaminarea internă este tractul respirator, iar plămânul este organul supus celui mai mare risc. Materialul radioactiv care intră în tractul digestiv va fi absorbit conform structurii sale chimice și solubilității. Penetrarea prin piele apare de obicei atunci când plăgi sau arsuri au afectat integritatea acesteia. Materialele radioactive absorbite vor călători prin întregul organism. Ficatul, rinichii, țesutul adipos și osos tind să lege și să rețină materialele radioactive mai mult decât alte tipuri de țesuturi.

*Expunerea localizată* are loc ca urmare a contactului dintre materiale extrem de radioactive și o parte a corpului, având ca rezultat leziuni discrete ale pielii și ale structurilor mai profunde.

## ■ BOALA DE IRADIERE ACUTĂ

Interacțiunile radiațiilor cu atomii pot duce la ionizare și eliberarea de radicali liberi care lezează țesuturile prin afectarea legăturilor chimice și a structurilor moleculare, inclusiv a ADN-ului. Radiațiile pot duce la moarte celulară; celulele care se recuperează s-ar putea să prezinte mutații ale ADN-ului care reprezintă un risc ridicat pentru transformarea în structuri maligne. Sensibilitatea celulară la radiații crește pe măsură ce rata de reproducere crește. Măduva hematopoietică și suprafețele mucoase ale tractului GI au activitate mitotică crescută și sunt astfel mult mai predispuse la lezare în urma iradierii față de țesuturi cu diviziune mult mai lentă, cum ar fi țesuturile osoase sau musculare. Boala de iradiere acută (BIA) poate apărea ca urmare a expunerii a întregului sau a unei părți majore a organismului la radiații ionizante. Manifestările clinice ale BIA reflectă doza și tipul de radiație, cât și ce părți ale corpului au fost expuse.

### Caracteristici clinice

BIA produce semne și simptome legate de leziunile a trei sisteme majore de organe: tractul intestinal, măduva hematopoietică și sistemul neurovascular. Tipul și doza de radiații, și partea corpului care a fost expusă vor determina imaginea clinică dominantă.

- Există patru stadii majore de BIA:
  1. *Prodromul* apare între câteva ore și 4 zile după expunere și durează de la câteva ore până la mai multe zile. Manifestările includ greață, vărsături, anorexie și diaree.
  2. *Stadiul latent* urmează prodromul și este asociat cu simptome minime sau absente. Cel mai frecvent durează până la 2 săptămâni, dar poate dura și 6 săptămâni.
  3. *Boala* urmează stadiului latent.
  4. *Moartea sau recuperarea* reprezintă stadiul final al BIA.
- Cu cât este mai mare doza de radiații, cu atât mai scurt sau mai sever este fiecare stadiu.
- La doze reduse de radiații (0,7-4 Gy), apare supresia măduvei hematopoietice, reprezentând boala principală. Pacientul prezenta hemoragii sau infecții secundare trombocitopeniei și leucopeniei. Măduva hematopoietică se va recupera în general la majoritatea pacienților. Îngrijirea este doar de susținere (transfuzii, antibiotice, factori de stimulare a dezvoltării coloniilor).
- La expuneri de 6-8 Gy, imaginea clinică este mai complicată: măduva hematopoietică s-ar putea să nu se recupereze și să survină moartea. Lezarea mucoasei gastrointestinale provoacă diaree, hemoragii, septicemie, tulburări hidro-electrolitice și poate complica imaginea clinică.



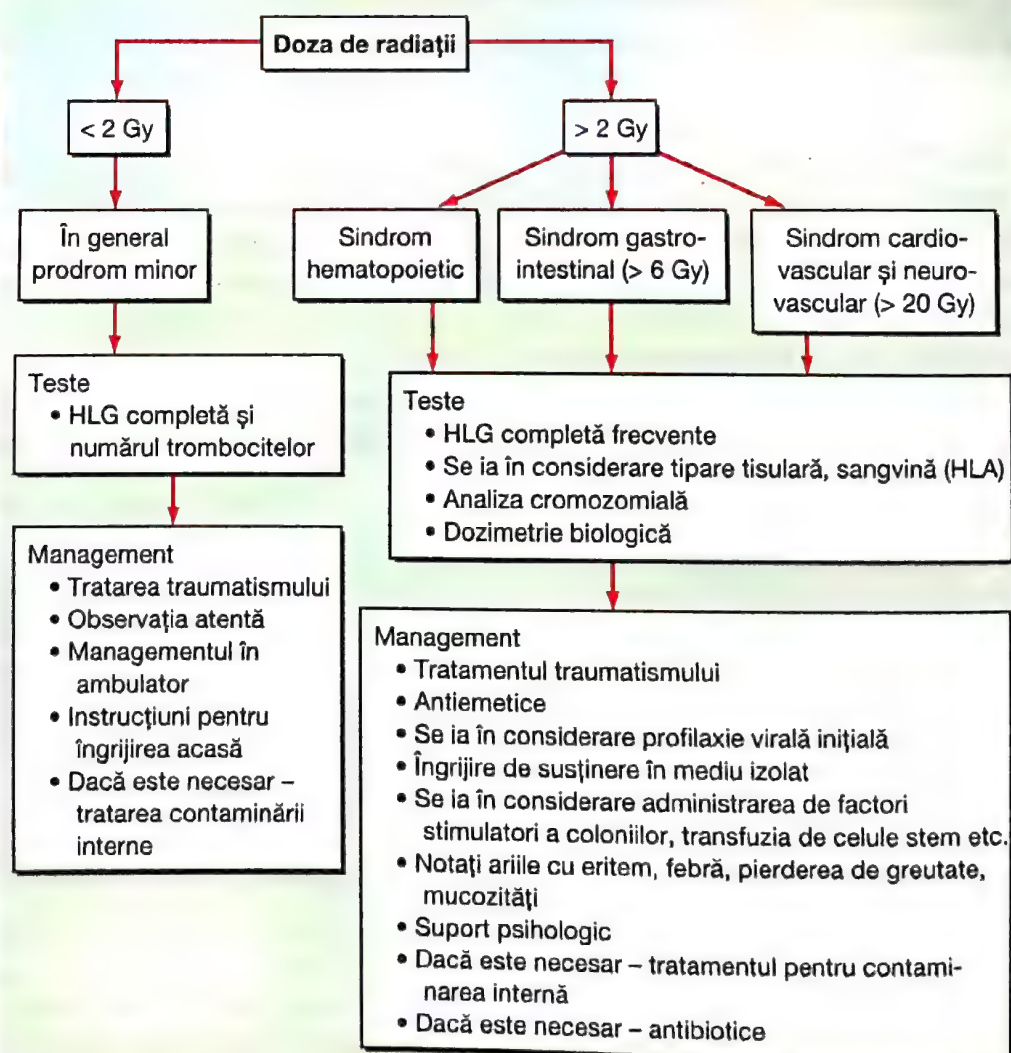
- Expunerea totală la  $> 10$  Gy este de obicei fatală. Pe lângă leziuni severe ale măduvei hematogene și ale tractului gastrointestinal, poate apărea un sindrom neurovascular caracterizat prin colaps vascular, convulsii și moarte (în special la doze  $> 20$  Gy).

### TRATAMENT Boala de iradiere acută

Tratamentul BIA este în general de susținere (Fig. 33-1).

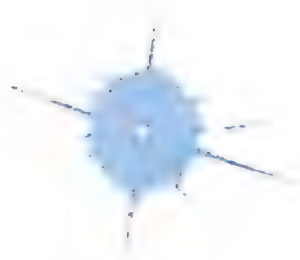
1. Persoanele contaminate, fie extern, fie intern, ar trebui decontaminate cât mai curând posibil după expunere. Hainele contaminate trebuie înlăturate; este foarte important să se spele și să se curețe întreaga piele și părul. Poate fi folosit un detector de radiații pentru a verifica contaminarea reziduală. Decontaminarea personalului medical ar trebui să aibă loc după tratamentul de urgență și decontaminarea pacientului.
2. Tratamentul pentru sistemul hematopoietic include terapie corespunzătoare pentru neutropenie și infecție, transfuzii de sânge după necesități și factori hematopoietici de creștere. Nu este cunoscută valoarea transplan- tului de măduvă hematopoietică în această situație.

#### ALGORITM/RECOMANDĂRI GENERALE



**FIGURA 33-1** Recomandări generale pentru tratamentul iradierii. HLG, hemoleucogramă.

3. Nutriția parenterală parțială sau totală este terapia de susținere potrivită pentru pacienții cu leziuni semnificative ale mucoasei intestinale.
4. Tratatamentul contaminării interne cu radionuclizi este ținut pe reducerea absorbției și creșterea eliminării materialului ingerat (Tabel 223-2, p. 1794, HPIM-18).
  - a. *Curățarea tractului digestiv* poate fi realizată prin lavaj gastric, purgative, laxative, rășini schimbătoare de ioni și antiacide care conțin aluminiu.
  - b. Administrarea de *agenți de blocare* previne pătrunderea materialelor radioactive în țesuturi (de exemplu, iodură de potasiu, care blochează concentrarea iodului radioactiv în tiroidă).
  - c. *Agenți de diluție* care reduc absorbția de radionuclizi (de exemplu, apă în tratamentul contaminării cu tritium).
  - d. *Agenții mobilizatori* sunt cei mai eficienți când sunt administrați imediat după expunere; cu toate acestea, ei s-ar putea să fie eficienți și la 2 săptămâni după expunere. Exemplele includ medicamente antitiroidiene, glucocorticoizi, clorură de amoniu, diuretice, expectorante și inhalatorii. Toate acestea ar trebui să inducă eliberarea de radionuclizi din țesuturi.
  - e. *Agenții de chelare* leagă multe dintre materialele radioactive, după care complexele formate sunt eliminate din organism.



Pentru mai multe informații, vezi Lane H. C., Fauci A. S.: Microbial Bioterrorism, ca. 221, p. 1768; Hurst C. G., Newmark J., Romano J. A.: Chemical Terrorism, cap. 222, p. 1779; și Tochner Z. A., Glatstein E.: Radiation Terrorism, cap. 223, p. 1788, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 34

## Febra, hipertermia și rash-ul

### DEFINIȚII

- **Temperatura:** centrul termoreglator hipotalamic are capacitatea de a echilibra producția de căldură în exces rezultată din activitatea metabolică la nivelul mușchilor și al ficatului cu pierderea de căldură de la nivelul pielii și al plămânilor pentru a menține o temperatură corporală normală [ $36,8^{\circ} \pm 0,4^{\circ}\text{C}$  ( $98,2^{\circ} \pm 0,7^{\circ}\text{F}$ )], cu o variație diurnă (mai scăzută dimineața și mai ales seara).
- **Febra:** este creșterea temperaturii corporale ( $> 37,7^{\circ}\text{C}/99,9^{\circ}\text{F}$  seara) coroborat cu creșterea pragului de reglaj hipotalamic.
- **Febra de origine necunoscută (FON):** se referă în general la temperatura  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  ( $> 101^{\circ}\text{F}$ ), măsurată de mai multe ori pe o perioadă definită, cu investigații care nu evidențiază cauza. FON poate fi clasificată astfel:
  - **FON clasică:** febră care durează  $> 3$  săptămâni, cu 3 vizite în ambulator, 3 zile de spitalizare sau o săptămână de investigații „inteligente și invazive” care nu elucidează cauza.
  - **FON nosocomială:** 3 zile de investigații și 2 zile de incubatie a culturii nu elucidează cauza febrei la un pacient spitalizat care nu prezintă nicio infecție la internare.
  - **FON neutropenică:** cel puțin 3 zile de investigații și 2 zile de incubatie a culturii nu elucidează cauza febrei la un pacient care prezintă un număr de neutrofile  $< 500/\mu\text{L}$  sau la care se așteaptă o scădere sub acest număr în 1-2 zile.
  - **FON asociată cu infecția cu HIV:** febra care apare la pacienții infectați cu HIV, cu o durată  $> 4$  săptămâni la cei nespitalizați sau  $> 3$  zile la pacienții spitalizați atunci când investigațiile adecvate (incluzând 2 zile de incubatie a culturilor) nu descoperă cauza.
- **Hiperpirexia:** temperatura  $> 41,5^{\circ}\text{C}$  ( $> 106,7^{\circ}\text{F}$ ) care apare asociată unei infecții grave, dar mai frecvent cu o hemoragie SNC.
- **Hipertermia:** o creștere necontrolată a temperaturii corpului peste pragul de reglaj hipotalamic, din cauza disipării insuficiente de căldură fără o modificare a pragului de reglaj hipotalamic. Hipertermia nu implică molecule pirogene.
- **Pirogenii:** sunt substanțe care produc febră, incluzând pirogeni exogeni (de exemplu, toxine microbiene, lipopolizaharide, superantigene) și citokinele pirogene (de exemplu, IL-1, IL-6, TNF).

- **Patogeneză:** pragul de reglaj hipotalamic crește, cauzând vasoconstricție periferică (conservarea căldurii). Pacientul simte rece ca rezultat al șuntării sângelui de la periferie. Mecanismele producerii căldurii (de exemplu, frisoane, creșterea termogenezei hepatice) ajută la creșterea temperaturii corpului la un nou „prag de reglaj”. Creșterea nivelului prostaglandinei  $E_2$  periferice contribuie la apariția mialgiilor și a artralgiilor nespecifice care însoțesc adeseori febra. Când pragul de reglaj scade din nou prin rezoluția sau tratarea febrei, încep procesele de disipare a căldurii (de exemplu, vasodilatație periferică și transpirații).
- **Etiologie:** febra se asociază cu infecții autolimitante (de obicei, virale) și are cauze ușor de identificat.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Febra

- **Anamneză:** o anamneză meticuloasă este esențială, acordându-se o atenție particulară cronologiei simptomelor (de exemplu, în cazul rash-ului: locul debutului, direcția și viteza extinderii; vezi mai jos) și relația dintre simptome și medicație, expunerea la animale, contactele cu alți indivizi febrili, contacte sexuale, călătorii, traumatisme și prezența materialelor protetice.
- **Examen fizic:** trebuie efectuată o examinare fizică completă. Temperatura trebuie măsurată menținând același loc de măsurare. Dacă este prezentă, trebuie notată disocierea temperatură-puls (bradicardie relativă) (uneori prezentă în febra tifoidă, bruceloză, leptospiroză, febra falsă). Trebuie acordată atenție oricărui rash, cu definirea precisă a caracteristicilor importante.
  1. Tipul de leziune (de exemplu, macule, papule, noduli, vezicule, pustule, purpură, ulceratii; vezi [Cap. 65](#) pentru detalii), configurație (de exemplu, anulară sau în țintă), aranjamente, distribuție (de exemplu, centrală sau periferică).
  2. Clasificarea rash-ului:
    - a. Erupții maculopapulare distribuite central (de exemplu, exantem viral, erupții exantematoase induse de medicamente).
    - b. Erupții periferice (de exemplu, febra pătată a Munților Stâncoși, sifilisul secundar, endocardita bacteriană).
    - c. Eritem descuamativ confluent (de exemplu, sindromul șocului septic).
    - d. Erupții veziculobuloase (de exemplu, varicela, infecția primară cu HSV, ectima cangrenoasă).
    - e. Erupții asemănătoare urticariei în prezența febrei, de obicei cauzate de vasculita urticariană din boala serului, boli de țesut conjunctiv, infecții (hepatita B, infecții enterovirale sau infestații parazitare) sau neoplasme (în special limfoame).
    - f. Erupții nodulare (de exemplu, infestații fungice diseminate, eritem nodos, sindromul Sweet).
    - g. Erupții purpurice (de exemplu, meningocemia, febra virală hemoragică, gonococemia diseminată).



- h. Erupții cu ulcere sau escare (de exemplu, boli rickettsiale, tularemia, antraxul).
- **Teste de laborator:** HLG completă, VSH, proteina C-reactivă; alte teste sunt indicate în conformitate cu anamneza și examenul fizic.

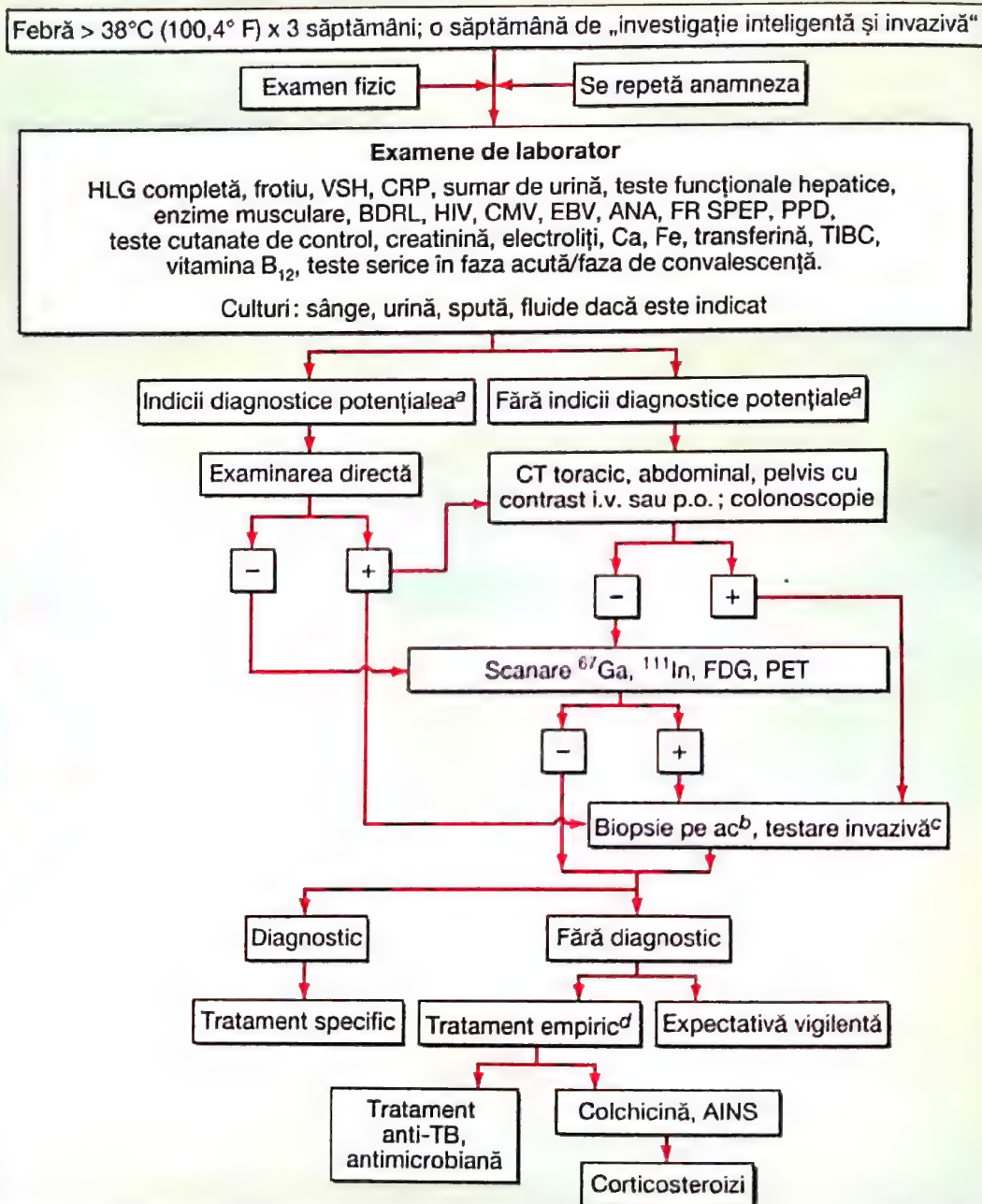
## TRATAMENT Febra

- Antipireticele nu sunt contraindicate în infecțiile comune virale și bacteriene, putând ameliora simptomele fără a încetini evoluția infecției. Totuși, pentru evaluarea eficacității unui anumit antibiotic sau în diagnosticul bolilor cu disocierea temperatură-puls sau febră recidivantă (de exemplu, infecțiile cu *Borrelia* sp. sau *Plasmodium*) este bine să nu se administreze antipiretice.
- Tratamentul febrei la pacienții cu afectare cardiacă, pulmonară sau a SNC este necesar pentru a reduce cererea de oxigen.
- Aspirina, AINS și corticosteroizii sunt antipiretice eficiente. Acetaminofenul este preferat deoarece nu maschează semnele de inflamație, nu afectează funcția trombocitelor și nu se asociază cu sindromul Reye.
- La pacienții hiperpiretici trebuie folosite, alături de antipiretice orale, metode de răcire corporală (de exemplu, pături reci).

## FEBRA DE ORIGINE NECUNOSCUTĂ

- **Etiologie:** cauzele posibile de febră diferă în funcție de tipul de FON.
  - **FON clasică:** cauzele de luat în considerare sunt:
    - Infecții – de exemplu, tuberculoza extrapulmonară; infecțiile cu EBV, CMV sau HIV; abcese oculte; endocardita; infestații fungice. Infecțiile rămân cauza principală, reprezentând în studii recente aproximativ 25% dintre cauze.
    - Neoplasme – de exemplu, cancerul de colon.
    - Boli inflamatorii neinfecțioase variate – de exemplu, boli reumatologice sistemice, vasculite, boli granulomatoase. La pacienții cu vârsta > 50 de ani, arterita cu celule gigantice reprezintă 15-20% dintre cazurile de FON.
    - Boli diferite – de exemplu, embolia pulmonară, sindroamele febrile ereditare, febra medicamentoasă, febra falsă (factiția).
  - **FON nosocomială:** peste 50% dintre cazuri sunt cauzate de infecții (de exemplu, infecția cateterelor sau de corpi străini, colita cu *Clostridium difficile*, sinuzita). Cauzele neinfecțioase (de exemplu, febra medicamentoasă, embolia pulmonară, colicistita acalculoasă) reprezintă aproximativ 25% dintre cazuri.
  - **FON neutropenică:** peste 50-60% dintre pacienții cu neutropenie febrilă sunt infectați; iar 20% sunt bacteriemici. Infestațiile cu *Candida* și *Aspergillus* sunt frecvente.
  - **FON asociată cu HIV:** peste 80% dintre pacienți sunt infectați, etiologia specifică depinde de extinderea imunosupresiei și de regiunea geografică. Febra medicamentoasă și limfomul sunt, de asemenea, cauze posibile.

Investigarea pacientului trebuie să ia în considerare țara de origine a pacientului, călătoriile recente sau mai îndepărtate, expunerea la factorii de mediu asociate cu hobby-uri și animale. O abordare a diagnosticului FON este ilustrată în Fig. 34-1.



<sup>a</sup> „Indiciile diagnostice potențiale” așa cum au fost enunțate de Kleijn și colab. (1997, part. II), pot fi caracteristice esențiale în anamneză, semne de localizare sau simptome cheie. <sup>b</sup> Biopsie pe ac a ficatului sau a altui țesut indicată de „indiciile diagnostice potențiale”. <sup>c</sup> Testarea invazivă trebuie să implice laparoscopia. <sup>d</sup> Tratatamentul empiric este ultima opțiune, având în vedere prognosticul bun pentru majoritatea pacienților cu FON persistentă în absența unui diagnostic.

**FIGURA 34-1** Abordarea unui pacient cu FON clasică. ANA, anticorpi antinucleari; CMV, citomegalovirus; CRP, proteina C-reactivă; CT-tomografie computerizată; EBV, virusul Epstein-Barr; FDG, fluorodeoxiglucoză F 18; FR, factor reumatoid; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; HLG, hemoleucogramă; PET, tomografie cu emisie de pozitron; PMN, leucocite polimorfonucleare; PPD, proteină purificată derivată; SPEP, electroforeza proteinelor serice; TB, tuberculoză; TIBC, capacitatea totală de legare a fierului; VSH, viteza de sedimentare a hematiliilor.



## TRATAMENT FON

Important la pacienții cu FON este să fie ținuti sub observație continuă și să fie examinați frecvent, cu evitarea aplicării prompte a tratamentului empiric.

- Instabilitatea semnelor vitale, neutropenia și bolile imunosupresive pot impune terapia antiinfecțioasă empirică timpurie.
- Trebuie evitată administrarea AINS și a corticoizilor cu excepția cazurilor în care infecția a fost exclusă sigur și în care boala inflamatorie este posibilă și debilitantă sau gravă.

**Prognostic:** dacă după o perioadă de observație lungă (> 6 luni) nu a fost identificată o cauză subiacentă pentru FON, prognosticul este favorabil.

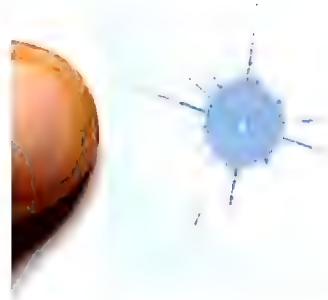
## HIPERTERMIA

- **Etiologie:** expunerea exogenă la căldură (de exemplu, atacul de căldură) și producerea endogenă de căldură (de exemplu, hipertermia indusă de medicamente, hipertermia malignă) temperatura internă crescută periculoasă.
  - **Atacul de căldură:** insuficiența termoreglării asociată cu un mediu cald; poate fi clasificată în: *de efort* (de exemplu, exerciții fizice în căldură sau în umiditate crescută) sau *fără efort* (apare în mod tipic la indivizii foarte tineri sau foarte bătrâni în perioadele foarte calde).
  - **Hipertermia indusă de medicamente:** este cauzată de anumite medicamente, de exemplu, inhibitori de monoamină oxidază (IMAO), antidepressiv triciclice, amfetamine, cocaină și alte droguri ilicite.
  - **Hipertermia malignă:** răspuns hipertermic și sistemic (de exemplu, rigiditate musculară, rabdomioliză, instabilitate cardiovasculară) la pacienții cu anomalii genetice care determină o creștere rapidă a calciului intracelular ca răspuns la anestezicele inhalatorii sau succinilcolină. Această tulburare rară este uneori fatală.
  - **Sindromul neuroleptic malign:** este cauzat de administrarea de agenți neuroleptici (de exemplu, haloperidol) sau sevrajul la medicamente dopaminergice și caracterizat prin rigiditate musculară tip țevă de plumb, efecte secundare extrapiramidale, tulburări vegetative și hipertermie.
  - **Sindromul serotoninic:** este cauzat de inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), IMAO și alte medicamente serotoninergice. Sindromul serotoninic se deosebește clinic de sindromul malign prin prezența diareei, a tremorului și a miocloniilor, mai degrabă decât rigiditatea în țevă de plumb.
- **Manifestări clinice:** temperatura centrală înaltă în asocieră cu o anamneză adecvată (expunerea la căldură, anumite tratamente medicamentoase) și piele uscată, halucinații, delir, dilatarea pupilelor, rigiditate musculară și/sau nivel crescut al creatinin fosfokinază.
- **Diagnostic:** poate fi dificil de deosebit hipertermia de febră. Istoricul clinic este cel mai util (de exemplu, istoric de expunere la căldură sau tratament cu medicamente care interferează cu termoreglarea).
  - Pacientul *hipertermic* are tegumente calde și uscate; medicamentele anti-piretice nu vor scădea temperatura corporală.

- Pacientul *febril* are tegumentele reci (ca rezultat al vasoconstricției) sau calde și umede; antipireticele scad temperatura corpului.

#### TRATAMENT Hipertermia

- Răcirea fizică prin mijloace externe (de exemplu, bureți sau păături reci, ventilatoare, băi reci) sau interne (de exemplu, lavaj peritoneal sau gastric cu soluție salină rece). În cazuri extreme, pot fi necesare hemodializa sau bypass cardiopulmonar cu răcirea sângelui.
- Fluide i.v.: dacă există risc de deshidratare, se poate administra tratament medicamentos.
  - Hipertermia malignă, sindromul neuroleptic malign și hipertermia indusă de medicamente trebuie tratate cu dantrolen (1-2,5 mg/kg corp i.v. la 6 ore, pentru cel puțin 24-48 de ore; de asemenea, dantrolenul este util în sindromul serotoninic și tireotxicoză.
  - Sindromul neuroleptic malign poate fi tratat, de asemenea, cu bromocriptină, levodopă, amantadină, nifedipină sau prin inducerea paralizei musculare cu curara sau pancuronium.
  - Supradozarea de antidepressive triciclice poate fi tratată cu fizostigmină.



Pentru mai multe informații, vezi Kaye K. M., Kaye E. T.: Atlas of Rashes Associated With Fever, cap. e7 și Dinarello C. A., Porat R.: Fever and Hyperthermia, cap. 16, p. 143; Kaye K. M., Kaye E. T.: Fever and Rash, cap. 17, p. 148; și Gelfand J. A., Callahan M. V.: Fever of Unknown Origin, cap. 18, p. 158, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 35

### Oboseala generalizată

*Oboseala* este una dintre cele mai frecvente acuze ale pacienților. De obicei, se referă la un nivel scăzut de energie sau la sentimentul de epuizare după un efort relativ minim. Oboseala trebuie deosebită de slăbiciunea musculară neurologică, o reducere a forței normale a unui mușchi (sau a mai multor mușchi) (Cap. 59). Nu este neobișnuit pentru un pacient (în special în vârstă) să prezinte oboseală generalizată, care include componente de slăbiciune și epuizare, în funcție de cauză.

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Deoarece cauzele oboselii generalizate sunt numeroase, o anamneză meticuloasă, reevaluarea sistemelor (ROS) și examinarea fizică sunt extrem de importante pentru a restrânge cercul cauzelor probabile. Anamneza și ROS trebuie să





se concentreze pe debutul în timp al oboselii și pe progresia acesteia. A apărut în urmă cu zile, săptămâni sau luni? Trebuie revăzute activitățile zilnice, efortul fizic, obiceiurile de dietă/apetitul, practicile sexuale și obiceiurile legate de somn. Trebuie urmărite manifestările de depresie sau demență. Istoricul călătoriilor și al posibilelor expuneri la agenții infecțioși, ca și medicamentele administrate. ROS poate evidenția indicii importante despre implicarea sistemelor de organe. Antecedentele persoanele medicale pot elucida precursorii potențiali ai manifestărilor clinice prezente (de exemplu, neoplasme sau probleme cardiace anterioare). Examenul fizic trebuie să se axeze pe evaluarea statusului nutrițional și a greutății, a limfadenopatiei, a hepatosplenomegaliei, a maselor abdominale, a palorii, a rash-ului, a insuficienței cardiace, a suflurilor noi, a articulațiilor dureroase sau a punctelor dureroase și pe dovezile de slăbiciune sau anomalii neurologice. Slăbiciunea sau paralizia trebuie să impună luarea promptă în considerație a unei afecțiuni neurologice (Cap. 59).

### ■ DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Determinarea cauzei oboselii poate fi una dintre cele mai provocatoare probleme de diagnostic în medicină, deoarece diagnosticul diferențial este foarte extins, incluzând infecții, neoplasme, boli cardiace, endocrine, neurologice, depresia sau anomalii grave ale oricărui sistem de organe, ca și efecte adverse ale multor medicamente (Tabelul 35-1). Simptome ca febra sau scăderea în greutate indică o cauză infecțioasă, în timp ce dispneea orientează către o boală cardiacă, pulmonară sau renală. Artralgiiile sugerează posibilitatea unei boli reumatice. Un neoplasm anterior, fie vindecat sau în remisie, poate recidiva sau metastaza. Antecedentele personale de boală vasculară cardiacă sau cardiomiopatie poate identifica o afecțiune decompensată. Tratamentul pentru boala Graves poate determina hipotiroidism. Întotdeauna trebuie urmărite modificările medicației (întreruperea sau inițiere a unei terapii). Aproape orice medicament are potențialul de a cauza oboseală. Totuși, o asociere temporară cu un nou medicament nu trebuie să excludă o altă cauză, mulți pacienți primind medicamente noi în efortul de a le ameliora simptomele. Medicamentele și dozajul trebuie evaluate cu atenție, în special la pacienții vârstnici, la care administrarea simultană de mai multe medicamente și dozele inadecvate sau omise sunt cauze frecvente de oboseală. De asemenea, evoluția în timp este foarte importantă. O evoluție lentă, timp de mai multe luni sau ani este mai probabil cauzată de o insuficiență organică sau endocrinopatie lent progresivă, în timp ce o evoluție mai rapidă (câteva săptămâni sau luni) sugerează o infecție sau un neoplasm.

### ■ EXAMENE DE LABORATOR

Examele de laborator și cele imagistice trebuie ghidate de anamneză și examinarea fizică. Cu toate acestea, HLG completă, electroliții, ureea, creatinina, glicemia, calciul și testele funcționale hepatice sunt utile la majoritatea pacienților cu stare de oboseală nediferențiată, deoarece aceste teste elimină multe cauze și pot oferi indicii despre boli nesuspectate. În mod similar, o radiografie toracică este utilă în evaluarea rapidă a multor posibile cauze, incluzând insuficiența cardiacă, boli pulmonare sau neoplasme oculte care pot fi detectate la nivelul plămânilor și al structurilor osoase. Testele ulterioare se bazează pe rezultatele inițiale și pe evaluarea clinică a posibilelor diagnostice diferențiale. De exemplu, depistarea unei modificări de anemie va impune medicului să

evalueze pacientul pentru o deficiență de fier sau pentru hemoliză, astfel reducând posibilele cauze. Hiponatremia poate fi cauzată de SIADH, hipotiroidism, insuficiență pulmonară, cardiacă sau renală subiacentă. Leucocitoza poate fi produsă de o infecție sau un neoplasm. De aceea, abordarea presupune colectarea de informații de o manieră seriată, dar rentabilă pentru îngustarea progresivă a diagnosticului diferențial.

**TABELUL 35-1 CAUZE POTENȚIALE ALE OBOSELII CRONICE**

Categorie de boală	Exemple
Infecție	HIV, TB, boala Lyme, endocardită, hepatită, sinuzită, fungică, cu virusul Epstein-Barr (EBU), malarie (faza cronică)
Boală inflamatorie	AR, polimialgia reumatică, sindromul e oboseală cronică, fibromialgia, sarcoidoza
Neoplasme	Pulmonar, GI, mamar, prostată, leucemie, limfoame, metastaze
Psihice	Depresia, alcoolismul, anxietatea cronică
Metabolice	Hipotiroidism, hipertirodism, diabet zaharat, boala Addison, hiperparatiroidism, hipogonadism, hipopituitarism, TSH, ACTH deficiența de hormon de creștere, boala McArdle
Tulburări electrolitice	Hipercalcemie, hipokaliemie, hiponatremie, hipomagneziemie
Nutriționale, deficiențe de vitamine	Înfometare, obezitate, deficiența de fier, vitamina B <sub>12</sub> , acid folic, vitamina C (scorbut), tiamina (beriberi)
Neurologice	Scleroză multiplă, miastenia gravis, demența
Cardiace	Insuficiență cardiacă, boala coronariană, valvulopatii, cardiomiopatii
Pulmonare	BPOC, hipertensiune pulmonară, emboli pulmonari cronici, sarcoidoză
Tulburări de somn	Apnee în somn, insomnie, sindromul picioarelor neliniștite
Gastrointestinale	Boala celiacă, boala Crohn, colita ulcerativă, hepatita cronică, ciroza
Hematologice	Anemie
Renale	Insuficiență renală
Medicamente	Sedative, antihiastaminice, narcotice, beta-blocante și multe alte medicamente



## TRATAMENT

## Oboseala generalizată

Tratamentul trebuie să se bazeze pe diagnostic dacă este cunoscut. Multe afecțiuni, cum ar fi cele metabolice, nutriționale sau endocrine, pot fi corectate rapid printr-un tratament adecvat al cauzei subiacente. De asemenea, trebuie inițiat tratamentul specific pentru multe infecții, de exemplu TB, sinuzită sau endocardită. Pacienții cu afecțiuni cronice (BPOC, insuficiență cardiacă, insuficiență renală sau boală hepatică) pot avea beneficii în urma intervențiilor care susțin funcția sau corectează problemele metabolice asociate, starea de oboseală ameliorându-se treptat. La pacienții cu cancer, oboseala poate fi cauzată de chimioterapie sau radiații, rezolvându-se în timp, tratamentul tulburărilor asociate (anemie, deficiențe nutriționale, hiponatermie sau hipercalemie) poate crește nivelul energetic. Terapia de substituție în deficiențele endocrine determină, de obicei, ameliorarea stării de oboseală. Tratamentul depresiei sau al tulburărilor de somn, indiferent că sunt cauza primară a oboselii sau secundare unei afecțiuni medicale, poate fi benefic. Stoparea administrării medicamentelor care contribuie teoretic la apariția oboselii trebuie luată în considerare, putând fi necesară înlocuirea acestora în tratamentul afecțiunii subiacente. La pacienții vârstnici, ajustarea adecvată a dozei de medicamente (de obicei, este necesară scăderea dozei) și restricționarea schemei de tratament doar la medicamentele esențiale pot ameliora starea de oboseală.

## SINDROMUL DE OBOSEALĂ CRONICĂ

*Sindromul de oboseală cronică (SOC)* este numele curent al unei afecțiuni caracterizate prin fatigabilitate debilitantă careia i se asociază variate suferințe fizice, constituționale și neuropsihice. Majoritatea pacienților (aproximativ 75%) sunt femei și au în general 30-45 de ani. Centers for Disease Control and Prevention-CDC a dezvoltat criterii de diagnostic pentru SOC bazate pe simptome și pe excluderea altor boli (*Tabel 35-2*). Cauza nu este cunoscută, deși manifestările clinice apar frecvent după o boală infecțioasă (febra Q, boala Lyme, mononucleoza infecțioasă și alte infecții virale). Multe studii au căutat, fără succes, să facă o legătură între SOC și infecțiile cu virusul Epstein-Barr, un retrovirus (inclusiv retrovirusul legat de visusul leucemiei murine) sau un enterovirus. Stresul fizic sau psihic este, de asemenea, frecvent identificat ca factor precipitant. Depresia este prezentă la jumătate până la două treimi dintre pacienți; unii specialiști susțin că SOC este fundamental o boală psihiatrică.

SOC rămâne un diagnostic de excludere și niciun test de laborator nu poate stabili diagnosticul sau să-i măsoare severitatea. SOC pare să nu progreseze, dar are evoluție prelungită. Rata anuală medie de recuperare este 5% (în medie, 0-31%) cu o rată de îmbunătățire de 39% (media este 8-63%).

Tratamentul SOC începe prin recunoașterea de către medic că funcționarea de zi cu zi a pacientului este alterată. Pacienții ar trebui informați cu privire la cunoștințele actuale privind SOC (sau a lipsei acesteia) și ar trebui să li se ofere sfaturi despre tratamentul bolii. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) ameliorează cefaleea, durerea difuză și starea febrilă. Antihistaminicele sau decongestionantele sunt utile pentru simptomele rinitei și ale sinuzitei. Deși pacientul ar putea fi potrivit unui diagnostic psihiatric, depresia și anxietatea sunt deseori importante și ar trebui tratate. Antidepresivele nesedative

**TABELUL 35-2 CRITERIILE CDC PENTRU DIAGNOSTICUL SINDROMULUI DE OBOSEALĂ CRONICĂ**

Sindromul de oboseală cronică este definit de prezența următoarelor simptome:

1. Oboseală recidivantă sau persistentă, neexplicată, evaluată clinic, care are debut nou sau definit; nu este rezultatul unui efort fizic anterior; nu este ameliorată de repaus și duce la reducerea substanțială a nivelurilor anterioare ale activităților profesionale, educaționale, sociale sau personale; și
2. Patru sau mai multe dintre următoarele simptome care persistă sau sunt recurente de-a lungul a șase sau mai multe luni consecutive de boală și care nu preced oboseala:
  - Tulburări de memoriei sau de concentrare
  - Dureri în gât, frecvente și recurente
  - Ganglioni cervicali sau axilari sensibili
  - Dureri musculare
  - Dureri poliarticulare fără eritem sau edem
  - Cefalee cu severitate sau caracteristici noi
  - Somn neodihnitor
  - Indispoziție după exerciții fizice care durează  $\geq 24$  de ore

**Abrevieri:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention (SUA).

**Sursă:** [www.cdc.gov/cfs/toolkit/](http://www.cdc.gov/cfs/toolkit/)

îmbunătățesc starea de dispoziție și tulburările de somn, și ar putea atenua oboseala. Se pare că terapia comportamentală cognitivă (TCG) și terapia de efort gradat (TEG) sunt strategii eficiente de tratament pentru unii pacienți.

Pentru mai multe informații, vezi Aminoff M. J.: Weakness and Paralysis, cap. 22, p. 181; Czesiler C. A., Winkelman J. W., Richardson G. S.: Sleep Disorders, cap. 27, p. 213; Robertson R. G., Jameson L. J.: Involuntary Weight Loss, cap. 80, p. 641; Bleijenberg G., van der Meer J.W.M.: Chronic Fatigue Syndrome, cap. 389, p. 3519; Reus V. I.: Mental Disorders, cap. 391, p. 3529, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 36

### Scăderea în greutate

Scăderea semnificativă și neintenționată în greutate la un individ anterior sănătos este de obicei semnul unei boli grave. Anamneza de rutină trebuie întotdeauna să includă întrebări despre modificările greutății. Fluctuațiile rapide ale greutății (de-a lungul a câtorva zile) sugerează pierderea sau acumularea de lichide, în timp ce modificările pe termen lung implică de obicei masa tisulară. O scădere cu 5% a greutății corporale timp de 6-12 luni trebuie prompt



evaluată. Pierdea treptată în greutate este fiziologică la persoanele peste 80 de ani, dar acest grup demografic are un risc crescut pentru neoplasme sau alte afecțiuni grave.

## ■ ETIOLOGIE

Principalele cauze ale pierderii involuntare în greutate pot fi grupate în patru categorii: (1) tumori maligne; (2) boli inflamatorii sau infecțioase; (3) tulburări metabolice; și (4) boli psihice (**Tabelul 36-1**). La persoanele vârstnice, cele mai frecvente cauze sunt depresia, cancerul și boli GI benigne.

**TABELUL 36-1 CAUZELE SCĂDERII ÎN GREUTATE**

Cancer	Medicamente
Cauze endocrine și metabolice	Sedative
Hipertiroidism	Antibiotice
Diabet zaharat	AINS
Feocromocitom	Inhibitori de recaptare a serotoninei
Insuficiență suprarenaliană	Metformin
Boli Gastrointestinale	Levodopa
Malabsorbție	Inhibitori ECA
Obstrucție	Alte medicamente
Ulcer gastroduodenal	Boli ale cavității bucale și ale dinților
Boală intestinală inflamatorie	Carii
Pancreatită	Disgeuzie
Anemie pernicioasă	Factori legați de vârstă
Boli cardiace	Modificări fiziologice
Ischemia cronică	Scăderea gustului și a mirosului
Insuficiență cardiacă congestivă cronică	Dizabilități funcționale
Boli respiratorii	Boli neurologice
Emfizem	Accidentul vascular cerebral
Boală pulmonară obstructivă cronică	Boala Parkinson
Insuficiență renală	Boli neuromusculare
Boli reumatologice	Demența
Infecții	Cauze sociale
HIV	Izolarea
Tuberculoză	Dificultăți economice
Infestații parazitare	Cauze psihice și comportamentale
Endocardită bacteriană subacută	Depresia
	Anxietatea
	Decesul unei persoane apropiate
	Alcoolismul
	Tulburări de alimentație
	Creșterea activității fizice
	Idiopatică

Cancerle pulmonare și GI reprezintă cea mai frecventă malignitate la pacienții care prezintă scădere ponderală. La pacienții tineri trebuie luate în considerare diabetul zaharat, hipertiroidismul, anorexia nervoasă și infecțiile, în special cu HIV.

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Înainte de a efectua o evaluare extinsă este important să se confirme scăderea în greutate (până la 50% dintre cauzele de pierdere în greutate nu pot fi dovedite). În lipsa documentației, modificările dimensiunii curelei sau numărul la îmbrăcăminte pot fi de folos în demonstrarea pierderii în greutate.

*Anamneza* trebuie să includă întrebări despre febră, durere, dispnee sau tuse, palpitații și dovezi ale bolii neurologice. Trebuie obținut un istoric al simptomelor GI care să includă: dificultăți de alimentație, disgenzie, disfagii, anorexie, grețuri și modificări ale defecației. Istoricul călătoriilor, fumatul, consumul de alcool și toate medicamentele folosite trebuie revizuite; pacientul trebuie întrebat despre boli sau intervenții chirurgicale anterioare, ca și despre antecedentele heredo-colaterale. Trebuie evaluați factorii de risc pentru infecția cu HIV. Trebuie avute în vedere semnele de depresie, de demență și factorii sociali (de exemplu, izolarea, singurătatea și problemele financiare care pot afecta aportul de hrană).

*Examinarea fizică* trebuie să înceapă cu măsurarea greutății și evaluarea semnelor vitale. Tegumentele se examinează pentru determinarea palorii, a icterului, a turgorului, a cicatricilor chirurgicale și a stigmatelor bolilor sistemice. Trebuie efectuată evaluarea pentru candidoza bucală, boli ale dinților, hipertrofie tiroidiană, adenopatii, boli cardiace, respiratorii și abdominale. La toți pacienții de sex masculin se efectuează un tușeu rectal, inclusiv examinarea prostatei, iar la femei, un examen pelvian; la ambele sexe se testează prezența sângelui ocult în materiile fecale.

*Evaluarea de laborator* inițială este prezentată în **Tabelul 36-2**, tratamentul bazându-se pe cauza subiacentă scăderii în greutate. Dacă nu se descoperă nicio cauză, ținerea sub observație atentă pare o opțiune mai rezonabilă față de testarea neorientată persistentă. Absența unor teste de laborator anormale este un semn prognostic favorabil.

**TABELUL 36-2** TESTE SCREENING PENTRU EVALUAREA SCĂDERII INVOLUNTARE ÎN GREUTATE

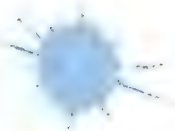
Teste inițiale	Teste adiționale
HLG	Testul HIV
Electroliti, calciu, glicemie	Endoscopie de tract GI inferior/superior
Teste funcționale hepatice și renale	CT sau RMN abdominală
Sumar de urină	CT toracică
Hormonul de stimulare tiroidiană	
Radiografie toracică	
Screening recomandat pentru cancer	



## TRATAMENT

## Scăderea în greutate

Tratamentul pentru scăderea în greutate este adresat corectării cauzei fizice subiacente sau a circumstanțelor sociale. În anumite situații se administrează suplimente nutriționale și medicație (megestrol acetat, dronabinol sau hormon de creștere) pentru stimularea apetitului sau creșterea în greutate.



Pentru mai multe informații, vezi Robertson R. G., Jameson J. L.: Involuntary Weight Loss, cap. 80, p. 641, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 37

## Durerea toracică



Există o corelație redusă între severitatea durerii toracice și gravitatea cauzei sale. Gama tulburărilor care pot cauza disconfortul toracic este prezentată în Tabelul 37-1.

**TABELUL 37-1** DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎN CAZUL PACIENȚILOR SPITALIZAȚI CU DURERE TORACICĂ ACUTĂ LA CARE S-A EXCLUS INFARCTUL MIOCARDIC

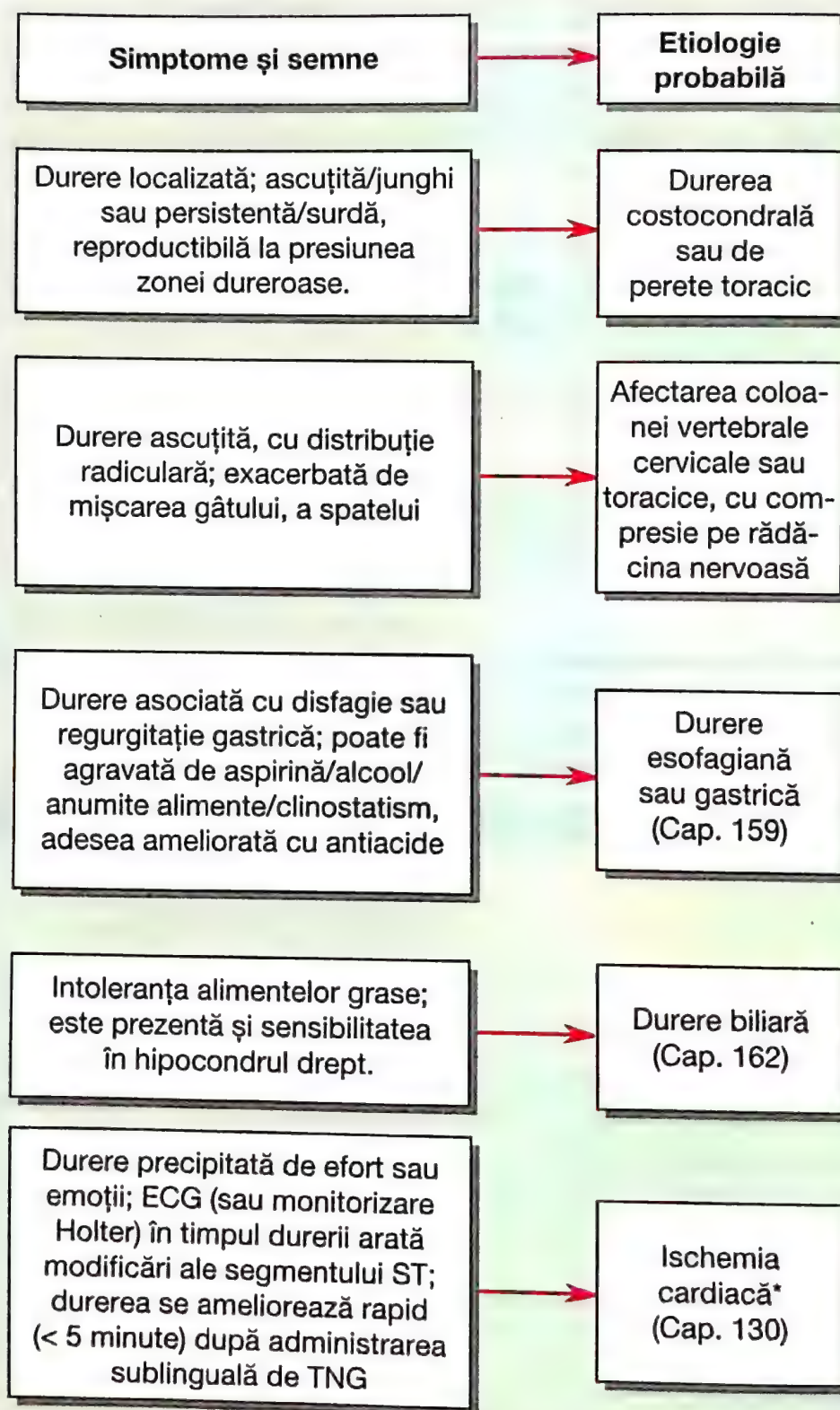
Diagnostic	Procent
Boli gastroesofagiene <sup>a</sup>	42
Boala de reflux gastroesofagian	
Tulburări de motilitate esofagiană	
Ulcer gastroduodenal	
Calculoză biliară	
Boală cardiacă ischemică	31
Sindroame de perete toracic	28
Pericardită	4
Pleurită/pneumonie	2
Embolie pulmonară	2
Cancer pulmonar	1.5
Anevrism de aortă	1
Stenoză aortică	1
Herpes zoster	1

<sup>a</sup> În ordinea frecvenței.

Sursă: Fruergaard P. și colab.: Eur Heart J 17:1028, 1996.

## ■ CAUZE POTENȚIAL GRAVE

Diagnosticul diferențial al disconfortului toracic este prezentat în Fig. 37-1 și 37-2. Este util să se caracterizeze durerea toracică astfel: (1) nouă, acută și prezentă la examinare; (2) recurentă, episodică; (3) persistentă, de exemplu timp de câteva zile.



**FIGURA 37-1** Diagnosticul diferențial al durerii toracice recurente. \* Dacă se suspectează ischemia miocardică, se iau, de asemenea, în considerare boala vasculară aortică (Cap. 123) și cardiomiopatia obstructivă hipertrofică (Cap. 124) dacă este prezent un suflu sistolic.



Descrierea durerii	Opresivă, constrictivă sau de presiune; poate radia în braț(e), gât, spate	„Sfâșietoare” sau „teribilă”; se poate deplasa de la toracele anterior la zona toracică posterioară mijlocie	Senzație de strivire, durere ascuțită, pleuritică; ameliorată de aplecarea trunchiului	Pleuritică, ascuțită; posibil însoțită de tuse/hemoptizie	Foarte puternică, pleuritică	Intensă substernal și epigastric; însoțită de vărsături ± hematemeză
Istoric de fond	Mai puțin severă, durere similară la efort; + factori de risc coronarian	Hipertensiune sau sindrom Marfan (Cap. 169)	Infecție recentă de tract respirator superior sau alte afecțiuni care predispune la pericardită (Cap. 125)	Intervenție chirurgicală recentă sau alte cauze de imobilizare	Traumatism toracic recent sau istoric de boală pulmonară obstructivă cronică	Vărsături/eructații recurente recente
Caracteristici fizice esențiale	Diaforeză; paloare; S4 frecvent; S3 mai rar	Puls periferic slab, asimetric; posibil suflu diastolic de insuficiență aortică (Cap. 123)	Frecătură pericardică (de obicei 3 componente se aud cel mai bine cu pacientul aplecat în față)	Tahipnee; posibil frecătură pleurală	Tahipnee; zgomote respiratorii și hiper-ezonanță deasupra câmpului pulmonar afectat	Emfizem subcutanat; crepitante audibile parasternal
Se au în vedere	<b>Infarctul miocardic acut</b> (Cap. 128 și 129)	<b>Disecția de aortă</b> (Cap. 134)	<b>Pericardita acută</b> (Cap. 125)	<b>Embolia pulmonară</b> (Cap. 142)	<b>Pneumotoraxul acut</b> (Cap. 144)	<b>Ruptura de esofag</b>
Teste de confirmare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG seriate</li> <li>• Marker cardiaci seriați (în special troponinele, CK)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografie toracică – siluetă mediastinală mărită</li> <li>• RMN, CT sau ecogramă transesofagiană</li> <li>• Angiogramă aortică: diagnostic definitiv</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG: supradenivelare difuză de ST și subdenivelarea segmentului PR</li> <li>• Ecocardiograma: adesea se vizualizează revărsatul pericardic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel normal al D-dimer</li> <li>• CT-angiografia sau scanarea pulmonară: neconcordanță VIQ</li> <li>• Angiograma pulmonară: defecte de umplere arterială</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografie toracică: radio-transparentă în spațiul pleural, posibil colaps al segmentului pulmonar adiacent; dacă este prezent pneumotoraxul de tensiune, mediastinul este deplasat în partea opusă.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografie toracică: pneumomediastin</li> <li>• Endoscopia esofagiană este diagnostică</li> </ul>

223 **FIGURA 37-2** Diagnosticul diferențial al durerii toracice acute.

**Ischemia miocardică – angina pectorală**

Presiune substernală, strivire, constricție cu iradiere tipică în brațul stâng; de obicei la efort, în special după o masă sau un stres emoțional. Este ameliorată în mod caracteristic de repaus și nitroglicerină.

**Infarctul miocardic acut (Caps. 128 și 129)**

Durere similară anginei pectorale, dar de obicei este mai severă, durează mai mult ( $\geq 30$  de minute) și nu este ameliorată imediat de repaus sau nitroglicerină. S3 și S4 sunt frecvent prezente.

**Embolia pulmonară (Cap. 142)**

Durere substernală sau laterală, de tip pleuritic care se asociază cu hemoptizie, tahicardie și hipoxemie.

**Disecția de aortă (Cap. 134)**

Durere foarte severă, în partea centrală a toracelui, ascuțită, care iradiază spre spate; nu este modificată de schimbarea poziției. Se poate asocia cu puls periferic slab sau absent.

**Emfizemul mediastinal**

Durere ascuțită, intensă, localizată substernal; adesea asociată cu crepitații audibile.

**Pericardita acută (Cap. 125)**

De obicei senzație de strivire, constantă, localizată substernal; frecvent are o componentă pleuritică agravată de tuse, respirație profundă, poziție culcată, și este ameliorată de ridicarea în poziție verticală; adesea, se auscultă una, două sau trei componente ale frecăturii pericardice.

**Pleurezie**

Este cauzată de inflamație, mai rar de tumori sau pneumotorax. De obicei este unilaterală, penetrantă, superficială, agravată de tuse sau respirație.

**■ CAUZE MAI PUȚIN GRAVE****Durerea costocondrală**

Localizată în toracele anterior, poate fi bruscă și rapidă sau persistentă și surdă. Poate fi reprodusă prin presiune aplicată pe articulația costocondrală și/sau costosternală. În sindromul Tietze (condrocondrită) articulații sunt edemate, roșii și sensibile.

**Durere de perete toracic**

Este cauzată de întinderea mușchilor sau a ligamentelor prin efort excesiv sau fractură de coastă prin traumatism; este însoțită de sensibilitate locală.

**Durere esofagiană**

Disconfort toracic profund; este însoțit de disfagie și regurgitații.

**Tulburări emoționale**

Durere prelungită, scurtă, intermitentă, asociată cu oboseală și încordare emoțională.



## ■ ALTE CAUZE

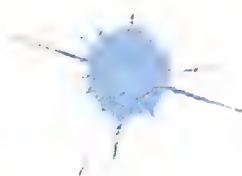
(1) Bolile discului cervical; (2) artroza coloanei cervicale sau toracice; (3) boli abdominale: ulcer gastroduodenal, hernie hiatală, pancreatită, colică bilaterală; (4) traheobronșită, pneumonie; (5) boli ale sânului (inflamație, tumori); (6) nevrită intercostală (zona zoster).

### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Durerea toracică

Anamneza meticuloasă a comportamentului durerii, cu factori precipitanți și amelioratori, ajută la diagnosticarea durerii toracice recurente. În Fig. 37-2 sunt prezentate indiciile diagnostice și investigațiile pentru durerea acută gravă.

ECG-ul este esențială în evaluarea inițială a pacientului cu durere toracică pentru a exclude infarctul miocardic acut cu supradenivelare de ST (care necesită terapie de reperfuzie imediată – **Cap. 128**).



Pentru mai multe informații, vezi Lee T. H.: Chest Discomfort, cap. 12, p. 102, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 38

### Palpitațiile

Palpitațiile reprezintă starea de conștientizare a bătăilor inimii, descrisă de pacient ca senzație de strivire, zbatere sau săritură în torace. Palpitațiile semnifică o etiologie cardiacă, extracardiacă [hipertiroidism, utilizarea de stimulente (de exemplu, cofeină, emfetamine)] sau un status catecolaminic crescut (de exemplu, efort fizic, anxietate, feocromocitom). Disritmiile cardiace care pot contribui la producerea palpitațiilor sunt extrasistolele atriale sau ventriculare sau, când sunt regulate și susținute, tahiaritmii supraventriculare sau ventriculare (**Cap. 132**). *Palpitațiile neregulate* susținute sunt adeseori cauzate de fibrilația atrială. Cereți pacientului să bată ritmul cu degetele pentru a deosebi ritmul regulat de cel neregulat.

### ABORDAREA PACIENTULUI

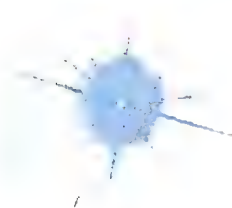
#### Palpitațiile

Palpitațiile sunt frecvent benigne, dar pot reprezenta o aritmie importantă dacă se asociază tulburări hemodinamice (amețeli, sincopă, angină pectorală, dispnee) sau apar la pacienți cu boală coronariană, disfuncție ventriculară, cardiomiopatie hipertrofică, stenoza aortică sau alte boli valvulare.

Studiile diagnostice utile includ: electrocardiografia (dacă simptomele sunt prezente în timpul înregistrării), testul la efort (dacă efortul precipită palpitațiile sau dacă se suspectează boală coronariană subiacentă) și ecocardiografia

(dacă se suspicionează o boală cardiacă structurală). Dacă simptomele sunt episodice, poate fi utilă pentru diagnostic monitorizarea electrocardiografică în ambulator, inclusiv monitorizare Holter (monitorizare 24-48 de ore), monitor pentru curba de înregistrare a evenimentelor (pentru 2-4 săptămâni) sau un monitor implantabil (pentru 1-2 ani). Examenle de laborator utile sunt testele pentru hipokaliemie, hipomagneziemie și/sau hipertiroidism.

La pacienții cu extrasistole atriale sau ventriculare benigne, în absența unei afecțiuni cardiace structurale, strategiile terapeutice includ reducerea consumului de alcool sau cofeină, încurajarea și administrarea de beta-blocante pentru supresia simptomelor. Tratamentul aritmiilor mai grave este prezentat în [Cap. 131](#) și [132](#).



Pentru mai multe informații, vezi Loscalzo J.: Palpitations, cap. 37, p. 295, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 39

### Dispneea

#### DEFINIȚIE

Dispneea, o senzație de respirație dificilă, este un simptom cauzat frecvent de creșterea efortului inspirator și expirator. Evaluarea începe prin determinarea calității și a intensității disconfortului. Dispneea este determinată de obicei de probleme cardiopulmonare care cauzează creșterea activității respiratorii, un efort respirator crescut și/sau stimularea receptorilor specifici din inimă, plămâni sau vase sangvine.

#### CAUZE

##### Dispneea de origine respiratorie

- *Bolile căilor respiratorii*: astmul bronșic și BPOC sunt principalele cauze ale acestui tip de dispnee asociată cu creșterea efortului respirator. Bronhospasmul determină constricție toracică și hiperventilație. Hipoxemia și hipercapnia pot rezulta din inegalitatea raportului ventilație-perfuzie.
- *Bolile peretelui toracic*: cifoscolioza și slăbiciunea neuromusculară (de exemplu, miastenia gravis) determină creșterea efortului respirator.
- *Bolile parenchimului pulmonar*: boala interstițială pulmonară ([Cap. 143](#)) determină reducerea complianței pulmonare și creșterea efortului respirator. Inegalitatea raportului ventilație-perfuzie și fibroza pulmonară pot duce la hipoxemie. Stimularea receptorilor pulmonari cauzează hiperventilație.



### Dispneea de origine cardiacă

- *Bolile inimii stângi*: creșterea presiunii telediastolice în ventriculul stâng și a presiunii capilare pulmonare blocate determină dispneea legată de stimularea receptorilor pulmonari și hipoxemie rezultată din inegalitatea raportului ventilație-perfuzie.
- *Afecțiuni vasculare pulmonare*: embolia pulmonară, hipertensiunea arterială pulmonară primară și vasculita pulmonară stimulează receptorii pulmonari prin creșterea tensiunii arteriale pulmonare. De asemenea, hiperventilația și hipoxemia pot contribui la instalarea dispneei.
- *Bolile pericardului*: pericardita constrictivă și tamponada pericardică determină creșterea presiunii intracardiace și a celei pulmonare arteriale, ducând la dispnee.

### Dispneea de alte etiologii

Anemia poate determina dispnee, în special la efort. Obezitatea se asociază cu dispnee din cauza debitului cardiac crescut și a afectării funcției ventilatorii; scăderea condiției fizice poate contribui, de asemenea, la instalarea dispneei.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Dispneea (Vezi Fig. 39-1)

*Anamneză*: se obține descrierea disconfortului, precum și influența poziției, a infecțiilor și a expunerii la diferiți factori de mediu. Ortopneea apare de obicei în insuficiența cardiacă congestivă (ICC). Dispneea nocturnă este caracteristică pentru ICC și astmul bronșic; dispneea intermitentă sugerează ischemia miocardică, astmul bronșic sau embolia pulmonară.

*Examinarea fizică*: se evaluează creșterea efortului respirator indicată prin utilizarea mușchilor respiratori accesorii; se determină simetria mișcării toracelui. Pentru evaluarea plămânilor se efectuează percuția (matitate sau hiper sonoritate) și auscultația toracelui (zgomote respiratorii de intensitate scăzută sau modificate). Examenul cardiac trebuie să evalueze distensia venelor jugulare, suflurile cardiace și galopul S3 sau S4. Degetele hipocratice sunt un semn de boală interstițială pulmonară sau cancer pulmonar. Pentru a evalua dispneea de efort se reproduce dispneea printr-un test de efort și se efectuează puls-oximetria.

*Examene radiografice*: radiografia toracică este examenul imagistic inițial; ulterior se pot efectua radiografii toracice pentru a evalua parenchimul pulmonar (de exemplu, emfizem sau boală interstițială pulmonară) și embolia pulmonară.

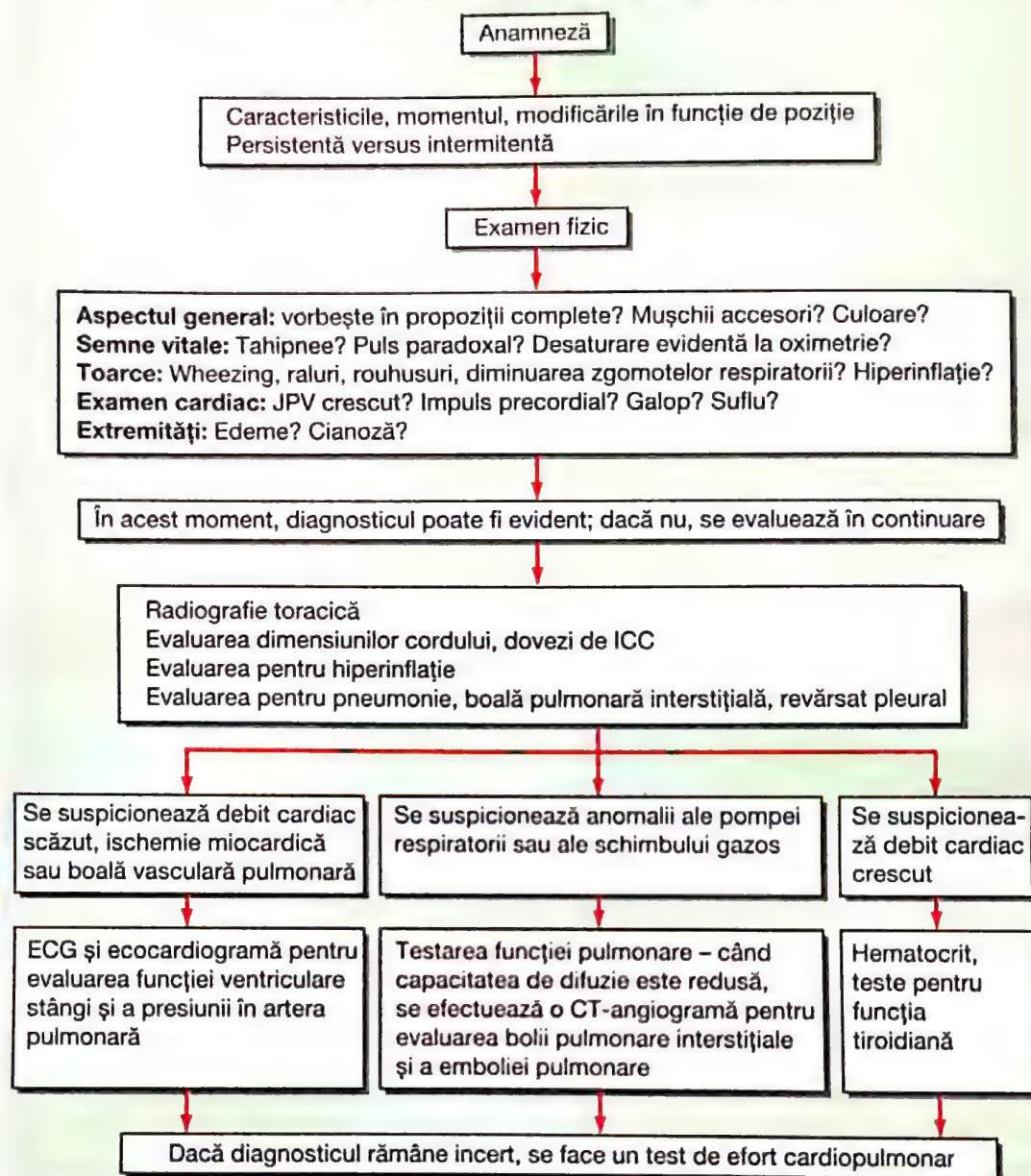
*Examene de laborator*: se efectuează ECG și ecocardiografie pentru evaluarea disfuncției ventriculare stângi a hipertensiunii pulmonare și a valvulopatiilor. Testele funcționale pulmonare includ spirometria, volumele pulmonare și capacitatea de difuzie. Testul de provocare cu metacolină este util în diagnosticul astmului bronșic la pacienții cu spirometrie normală. Testul de efort cardiopulmonar determină dacă o boală pulmonară sau o boală cardiacă limitează capacitatea de efort.

#### TRATAMENT

#### Dispneea

În mod ideal, tratamentul trebuie să se adreseze problemei subiacente care cauzează dispneea. Oxigenoterapia este necesară pentru desaturarea semnificativă a oxigenului în repaus sau la efort. Reabilitarea pulmonară este utilă în BPOC.

## ALGORITM DE EVALUARE A PACIENTULUI CU DISPNEE



**FIGURA 39-1** Un algoritm de evaluare a unui pacient cu dispnee. ICC, insuficiență cardiacă congestivă; ECG, electrocardiogramă; JVP, puls venos jugular. (Adaptat după R. M. Schwartzsein, D. Feller-Kopman, în *Primary Cardiology*, 2nd ed. E. Braunwald, L. Goldman (eds.): Philadelphia Saunders, 2003.)

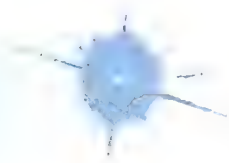
### Edemul pulmonar

Edemul pulmonar cardiogen este cauzat de anomalii cardiace care produc presiunea venoasă pulmonară ducând la edem interstițial; în cazul unor presiuni mai mari, apar edemul alveolar și revărsatul pleural. Simptomele sunt dispneea de efort și ortopneea. Examenul fizic evidențiază galop S3, presiune venoasă jugulară crescută și edem periferic. Radiografia pulmonară arată încărcare vasculară în zonele superioare ale plămânilor; pe măsura agravării, radiografiile toracice evidențiază opacități alveolare perihilare care progresează către anomalii parenchimotoase difuze.

Edemul pulmonar necardiogen se asociază cu afectarea mucoasei capilarelor pulmonare. Hipoxemia este legată de șuntul intrapulmonar; se observă scăderea complianței pulmonare. Manifestările clinice variază de la dispnee ușoară la



insuficiență respiratorie gravă. Presiunea intracardiacă este de obicei normală. Cauzele edemului necardiogen sunt: leziunea directă (de exemplu, aspirația unui corp străin, inhalarea de fum, pneumonia, intoxicația cu oxigen sau traumatismul toracic), leziuni indirecte (de exemplu, sepsis, pancreatită și reacții de leucoaglutinare) sau cauze vasculare pulmonare (de exemplu, altitudine înaltă și edem pulmonar neurogen). Tipic, radiografia toracică evidențiază cord de dimensiuni normale și infiltrate alveolare difuze; revărsatul pleural este atipic. Hipoxia din edemul pulmonar necardiogen necesită oxigenoterapie.



Pentru mai multe informații, vezi Schwartzsein R. M.: *Dyspnea*, cap. 33, p. 277, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 40

### Cianoza

Colorația albastruie a pielii și/sau a mucoaselor este de obicei cauzată de creșterea cantității de hemoglobină redusă [ $> 4 \text{ g/dL}$ ] în vasele capilare. De obicei, este mai evidentă la nivelul buzelor, al patului unghial, al urechii și al eminențelor tenare.

#### ■ CIANOZA CENTRALĂ

Este rezultatul reducerii saturației arteriale în oxigen sau al prezenței hemoglobinei anormale; de obicei devine evidentă când saturația arterială este  $\leq 85\%$ , sau  $\leq 75\%$  la persoanele cu pielea închisă la culoare.

1. *Disfuncția pulmonară*: hipoventilație alveolară sau afectarea difuziei oxigenului; mai frecventă în pneumonie, edem pulmonar și boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC); în BPOC cu cianoză este prezentă frecvent politemia.
2. *Șuntare vasculară anatomică*: șuntarea sângelui venos sistemic în circulația arterială se asociază cu boli cardiace congenitale sau fistula pulmonară AV.
3. *Reducerea  $O_2$  inspirat*: cianoza poate apărea în cazul ascensiunilor la  $> 4000 \text{ m}$  ( $> 13000 \text{ ft}$ ).
4. *Prezența de hemoglobine anormale*: methemoglobinemia, sulfhemoglobinemia și hemoglobine mutante cu afinitate scăzută pentru oxigen (vezi [Cap. 104](#), HPIM-18).

#### ■ CIANOZA PERIFERICĂ

Cianoza periferică apare în cazul saturației arteriale normale în  $O_2$  cu creșterea extracției de  $O_2$  din sângele capilar cauzată de scăderea localizată a fluxului sangvin. Factorii contributori sunt vasoconstricția din cauza expunerii la rece, scăderea debitului cardiac (de exemplu, în șoc, [Cap. 12](#)), insuficiența cardiacă

## TABELUL 40-1 CAUZELE CIANOZEI

### Cianoza centrală

Saturația arterială cu oxigen scăzută

Presiune atmosferică scăzută – altitudine mare

Disfuncție pulmonară

Hipoventilație alveolară

Discordanță între ventilație și perfuzia pulmonară (perfuzia alveolelor hipoven-tilate)

Tulburarea difuziunii oxigenului

Șunturi anatomice

Anumite tipuri de malformații cardiace congenitale

Fistule pulmonare arteriovenoase

Multiple șunturi mici intrapulmonare

Hemoglobină cu afinitate scăzută pentru oxigen

Hemoglobine anormale

Methemoglobinemia – ereditară sau dobândită

Sulfhemoglobinemia – dobândită

Carboxihemoglobinemia (nu este o adevărată cianoză)

### Cianoza periferică

Debit cardiac scăzut

Expunere la frig

Redistribuirea fluxului sangvin din extremități

Obstrucție arterială

Obstrucție venoasă

(Cap. 133) și boala arterială periferică (Cap. 135) cu obstrucție arterială sau vasopresoare (Tabelul 40-1). Hipertensiunea venoasă locală (de exemplu, tromboflebita) sau centrală (de exemplu, pericardita constrictivă) intensifică cianoza.

### ABORDAREA PACIENTULUI

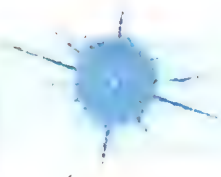
#### Cianoza

- Se pun întrebări despre durată (cianoza prezentă de la naștere sugerează o malformație cardiacă congenitală) și posibilă expunere (la medicamente sau substanțe chimice care pot produce tipuri anormale de hemoglobină).
- Diferențierea clinică a cianozei centrale față de cea periferică prin examinarea paturilor unghiale, a buzelor și a mucoaselor. Cianoza periferică este mai intensă la nivelul patului unghial și va dispărea prin încălzirea ușoară a extremităților.
- Se verifică prezența sau absența hipocratismului digital, adică mărirea selectivă a segmentului distal al degetelor mâinilor și picioarelor, din



cauza proliferării țesutului conjunctiv. Hipocratismul poate fi congenital, idiopatic sau dobândit, în asociere cu cancerul pulmonar, endocardita infecțioasă, bronșiectazia sau ciroza hepatică. Combinația cianoză-hipocratism digital este frecventă în bolile cardiace congenitale și ocazional în bolile pulmonare (abces pulmonar, șunturi pulmonare AV, dar *nu* apare în boala pulmonară obstructivă necomplicată.

- Se examinează toracele pentru evidențierea bolii pulmonare, a edemului pulmonar sau a suflurilor asociate cu boala cardiacă congenitală.
- Dacă cianoza este localizată la o extremitate se evaluează pacientul pentru obstrucția vasculară periferică.
- Se obțin gazele arteriale sangvine pentru măsurarea saturației în oxigen. Se repetă în timp ce pacientul inspiră  $O_2$  100%; dacă saturația nu crește > 95%, este posibilă șuntarea intravasculară a sângelui ocolind plămânii (de exemplu, șunt intracardiac dreapta-stânga).
- Se verifică prezența hemoglobinelor anormale (de exemplu, electroforeza hemoglobinei, spectroscopie, măsurarea nivelului methemoglobinei).



Pentru mai multe informații, vezi Loscalzo J.: Hypoxia and Cyanosis, cap. 35, p. 287, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 41

### Tusea și hemoptizia



#### TUSEA

##### ■ ETIOLOGIE

Tusea acută, definită ca tuse cu durată < 21 de zile, este de obicei asociată cu infecția respiratorie, aspirația sau inhalarea de stimuli iritanți aerieni. Tusea subacută (prezentă 3-8 săptămâni) este adesea cauzată de o inflamație persistentă (episod de traheobronșită). Tusea cronică (durată > 8 săptămâni) poate fi cauzată de mai multe boli pulmonare și cardiace. Bronșita cronică legată de fumat este o cauză comună. Dacă radiografia toracică și examinarea fizică sunt necaracteristice, alte cauze comune ale tusei cronice sunt: astmul bronșic varianta cu tuse, boala de reflux gastroesofagian (BRGE), hipersecreția nazală asociată cu o boală sinusală și medicamente [de exemplu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)]. De asemenea, iritarea timpanului și bronșita eozinofilică cronică sunt alte cauze de tuse cronică cu radiografie toracică normală. Tusea infecțioasă predispune la infecții respiratorii grave din cauza dificultății eliminării secrețiilor din căile respiratorii inferioare; pot contribui și secrețiile respiratorii anormale (de exemplu, în bronșiectazie) sau traheomalacia. Slăbiciunea și durerea limitată la nivelul mușchilor abdominali sau intercostali pot determina, de asemenea, o tuse inefficientă.

## EVALUARE CLINICĂ

Aspectele anamnestice importante sunt: declanșatorii tusei, determinanții creșterii sau ai descreșterii intensității tusei și ai producției de spută. Trebuie evaluate simptomele bolii nazofaringiene, inclusiv hipersecreția post-nazală, strănutul și rinoreea. BRGE este sugerată de pirozis, voce răgușită și eructații frecvente. Astmul bronșic cu tuse este sugerat de observarea relației dintre debutul tusei și agenții declanșatori ai astmului. Administrarea inhibitorilor ECA, dar nu și blocantele receptorilor angiotensinei, pot cauza tuse mult timp după inițierea tratamentului.

La examinarea fizică, trebuie evaluate semnele de boală cardiopulmonară (zgomote pulmonare, degete hipocratice), căile nazale, peretele faringian posterior, canalele auditive și membranele timpanice.

Evaluarea de laborator include în primul rând radiografia toracică. Spirometria cu bronhodilatator este utilă în obstrucția respiratorie reversibilă. Dacă rezultatele spirometriei sunt normale, se efectuează testul de provocare cu metacolină pentru astmul bronșic. Sputa este examinată pentru detectarea bacteriilor și posibil a micobacteriilor. Examenul citologic poate evidenția prezența de celule maligne în cancerul pulmonar sau de eozinofilie în bronșita eozinofilică. Determinarea pH-ului esofagian este utilă pentru diagnosticul BRGE. La pacienții cu radiografie toracică normală, dar a căror stare nu se ameliorează în urma tratamentului se recomandă CT toracică. Evaluarea hemoptiziei este discutată mai jos.

### TRATAMENT

#### Tusea cronică

La pacientul cu tuse cronică și radiografie pulmonară normală, tratamentul empiric este direcționat către cea mai posibilă cauză pe baza anamnezei și a examinării clinice. Dacă acest tratament adresat uneia dintre cauzele empirice eșuează, trebuie luată în considerare o etiologie alternativă. Tratamentul hipersecreției post-nazale include antihistaminice, corticosteroizi nazali și/sau antibiotice. Pentru BRGE se administrează antiacide, antihistaminice tip 2 sau inhibitori ai pompei de protoni. Astmul cu tuse se tratează cu glucocorticoizi și beta-agoniști pe cale inhalatorie (dacă este necesar). Bronșita eozinofilică cronică este tratată cu glucocorticoizi pe cale inhalatorie. La pacienții care primesc IECA, medicamentul trebuie întrerupt cel puțin o lună. Tratamentul simptomatic al tusei poate include un narcotic de tipul codeinei; efectele secundare ale acestuia sunt somnolența, constipația și dependența. Dextrometorfanul și benzonatatul au mai puțin efecte secundare, dar și eficacitatea este mai redusă.

## HEMOPTIZIA

### ETIOLOGIE

Hemoptizia, expectorarea de sânge din tractul respirator, trebuie diferențiată de expectorarea de sânge cu origine în nazofaringe sau tractul gastrointestinal. Bronșita acută este cea mai comună cauză de hemoptizie în SUA; în lume, tuberculoza este cauza principală.

Hemoptizia cu originea în alveole este denumită hemoragie alveolară difuză (DAH) și poate fi cauzată de boli inflamatorii: granulomatoza Wegener, lupusul



eritematos sistemic și boala Goodpasture. În primele 100 de zile după un transplant de măduvă hematopoietică, DAH inflamatorie poate produce hipoxemia gravă. De obicei, DAH neinflamatorie este cauzată de leziuni de inhalatie prin expunerea la toxice (de exemplu, inhalarea de fum sau de cocaină).

Cel mai frecvent, hemoptizia își are originea în bronhiile mici și medii. Întrucât sursa sângerării este de obicei în arterele bronșice, există riscul unei pierderi rapide de sânge. Hemoptizia cu sursă respiratorie este adesea cauzată de o bronșită bacteriană sau virală. Pacienții cu bronșiectazie prezintă un risc crescut de hemoptizii. Pneumonia poate produce hemoptizii, în special dacă apare cavitația (de exemplu, tuberculoza) și/sau pneumonia necrotizantă (de exemplu, *Klebsiella pneumoniae* și *Staphylococcus aureus*). Paragonimiază, o infestație helmintică frecventă în Asia de Sud-Est și China, poate produce hemoptizii și trebuie diferențiată de tuberculoză. Deși doar 10% dintre pacienții cu cancer pulmonar prezintă hemoptizii la momentul diagnosticului, cancerul dezvoltat la nivelul căilor aeriene centrale (de exemplu, carcinomul cu celule scuamoase, carcinomul cu celule mici și tumorile carcinoide) cauzează adesea hemoptizii. Cancerul care metastazează în plămâni produce mai rar hemoptizii.

Sursele pulmonare vasculare de hemoptizii includ insuficiența cardiacă congestivă, care de obicei produce o spută spumoasă, de culoare roz. Alte cauze pot fi embolia pulmonară cu infarct și malformațiile arteriovenoase pulmonare.

## ■ EVALUARE CLINICĂ

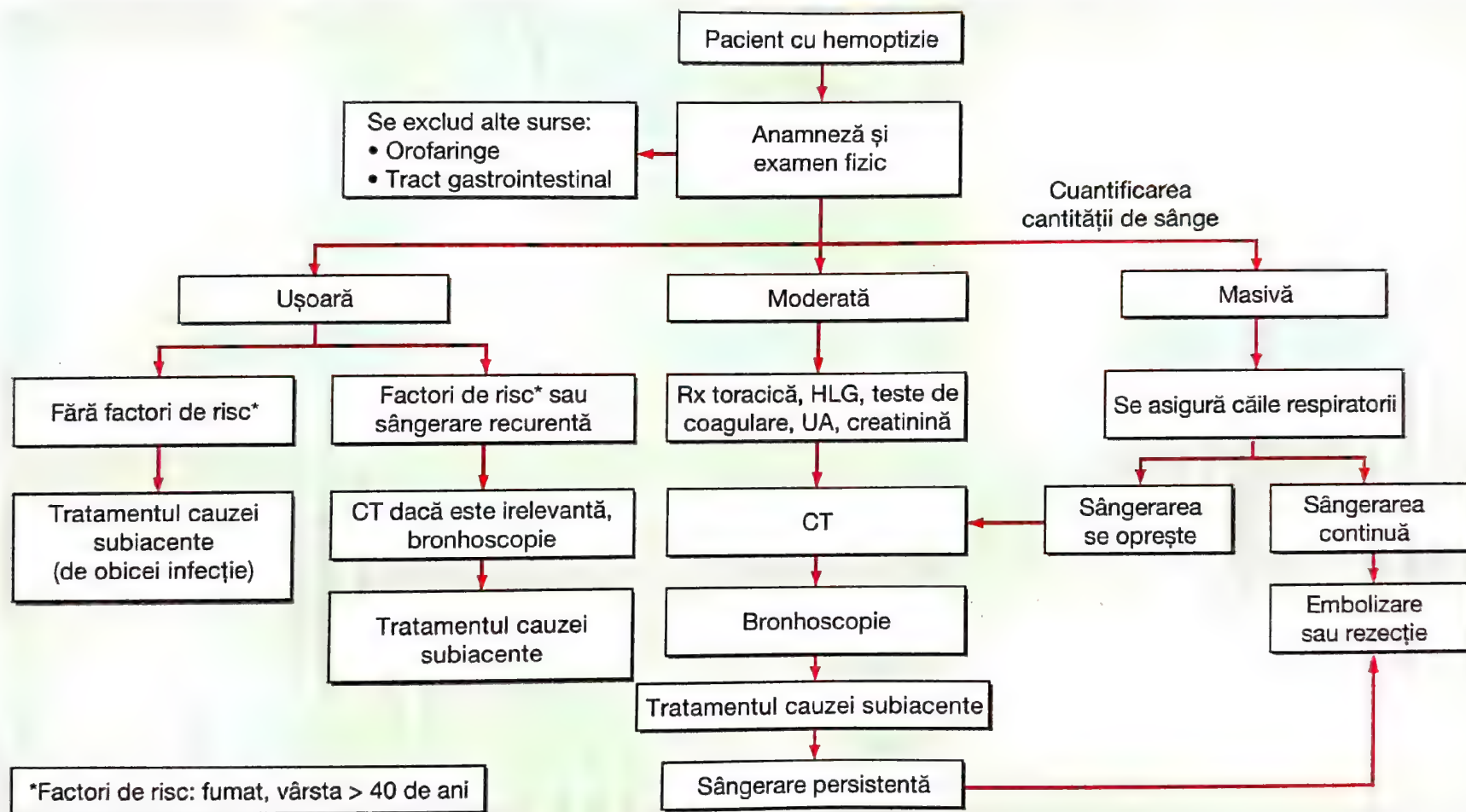
Abordările pentru evaluarea clinică și tratamentul hemoptiziei sunt prezentate în Fig. 41-1. Anamneza trebuie să determine dacă sursa sângerării este în tractul respirator sau are altă origine (de exemplu, nazofaringe, tract GI superior). Trebuie estimată cantitatea de sânge expectorată, deoarece este importantă pentru urgența evaluării și a tratamentului.

Hemoptizia masivă, definită variabil ca eliminarea a 200-600 mL de sânge în 24 de ore, necesită îngrijire imediată. Se observă prezența secrețiilor purulente sau spumoase. Trebuie determinat din anamneză dacă pacientul a prezentat anterior episoade de hemoptizii și dacă a fumat. Febra sau frisoanele sugerează o infecție bacteriană; de asemenea, trebuie determinat dacă pacientul a inhalat recent droguri ilicite sau alte substanțe toxice.

Examinarea fizică trebuie să includă evaluarea căilor nazale pentru epistaxis, a cordului și a plămânilor. Edemul la nivelul picioarelor indică insuficiență cardiacă congestivă dacă este simetrică și tromboză venoasă profundă cu embolie pulmonară dacă este asimetric. Hipocratismul digital este un semn indicator pentru neoplasmul pulmonar sau bronșiectazia. Informații despre stabilitatea hemodinamică și compromiterea funcției respiratorii se obțin prin evaluarea semnelor vitale și a saturației de oxigen.

Evaluarea diagnostică a hemoptiziei începe cu radiografia toracică. CT toracică este utilă pentru diagnosticul bronșiectaziei, al pneumoniei, al cancerului pulmonar și al emboliei pulmonare. Examenle de laborator includ hemoleucograma completă, testele de coagulare; se efectuează teste funcționale renale și sumarul de urină, în asociere cu teste sangvine pentru ANCA, anti-GBM și ANA dacă se suspicionează o hemoragie alveolară difuză. Când este prezentă sputa, sunt indicate colorația Gram și pentru bacili acid-alcool-rezistenți, precum și culturi.

Bronhoscopia este adesea necesară pentru a completa evaluarea. În hemoptizia masivă se recomandă bronhoscopia rigidă.

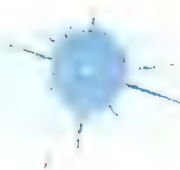


**FIGURS 41-1** Algoritm pentru evaluarea hemoptiziei. CT, tomografie computerizată, HLG, hemoleucogramă; Rx, radiografie toracică; UA, sumar de urină. (După Kritek P. și Fanta C.: HPIM-18.)



**TRATAMENT Hemoptizia**

Așa cum se observă în Fig. 41-1, hemoptizia masivă necesită intubație endotraheală și ventilație mecanică pentru a stabiliza căile respiratorii. Dacă sursa sângerării poate fi identificată, se realizează izolarea plămânului afectat cu un blocant endobronșic sau cu tuburi endotraheale speciale cu două canale. Pacientul trebuie poziționat cu zona care sângerează în jos. Dacă sângerarea persistă poate fi benefică embolizarea arterei bronșice la angiografie; totuși, riscul de embolizare a arterei spinale este un eveniment secundar potențial foarte important. În ultimă instanță, se poate efectua rezecția chirurgicală pentru a opri sângerarea. Tusea trebuie tratată cu narcotice.



Pentru mai multe informații, vezi Kritek P., Fanta C.: Cough and Hemoptysis, Cap. 34, p. 282, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 42

### Edemul



#### DEFINIȚIE

Edemul se definește ca o creștere semnificativă a volumului lichidului interstițial. Fluidul edematos este un transsudat plasmatic care se acumulează când deplasarea lichidului din spațiul vascular în cel interstițial este favorizată de diferențele de presiune. Deoarece edemul generalizat la adult reflectă un câștig  $\geq 3$  litri, este necesară retenția renală de sare și apă pentru ca edemul să apară. Distribuția edemului este un ghid important pentru aflarea cauzei.

#### Edemul localizat

Este limitat la un anumit organ sau pat vascular; este ușor de deosebit de edemul generalizat. Edemul localizat la un membru este cauzat de o obstrucție venoasă sau limfatică (de exemplu, tromboză venoasă profundă, obstrucție tumorală, limfedem primitiv). De asemenea, poate apărea edemul de stază a membrului inferior paralizat. Reacțiile alergice („angioedemul”) și obstrucția venei cave superioare sunt cauze de edem facial localizat. Edemul bilateral al membrelor inferioare poate avea cauze localizate (de exemplu, obstrucția venei cave inferioare, compresie din cauza ascitei, tumoră abdominală) și hidrotoraxul (lichid în spațiul pleural) se pot prezenta ca edem localizate izolat, din cauza unei inflamații sau a unui neoplasm.

#### Edemul generalizat

Edemul generalizat reprezintă tumefierea țesuturilor moi din toate (sau aproape toate) zonele corpului. Edemul bilateral al membrelor inferioare, mai pronunțat după menținerea poziției verticale mai multe ore, și edemul pulmonar sunt, de obicei, de origine cardiacă. Edemul periorbital observat la trezirea din somn este cauzat de o boală renală și tulburarea excreției de Na. Ascita,

edemul extremităților inferioare și al scrotului apar frecvent în ciroză, sindrom nefrotic sau ICC.

În ICC, scăderea debitului cardiac și a umplerii arteriale determină scăderea perfuziei renale și creșterea presiunii venoase, rezultând retenție renală de Na din cauza vasoconstricției renale, a redistribuirii fluxului sangvin intrarenal, a efectelor directe de retenție a Na ale norepinefrinei și angiotensinei II și a hiperaldosteronismului secundar.

În ciroză, șunturile arteriovenoase și vasodilatația periferică scad perfuzia renală, determinând retenția de Na. Ascita din cauza creșterii rezistenței vasculare intrahepatice produce hipertensiune portală. Ca și în insuficiența cardiacă, efectele excesului de norepinefrină, angiotensină II și aldosteron intrarenal și circulant duc la retenția renală de Na și la agravarea edemului. Reducerea albuminei serice și creșterea presiunii intrabdominale favorizează, de asemenea, edemul membrelor inferioare.

În *insuficiența renală* acută sau cronică, edemul apare dacă aportul de Na depășește capacitatea de excreție renală, secundar scăderii marcante a filtrării glomerulare. Hipoalbuminemia severă [ $< 25 \text{ g/dL}$  ( $2,5 \text{ g/dL}$ )] de orice cauză (de exemplu, sindrom nefrotic, deficiențe nutriționale, hepatopatie cronică)

#### **TABELUL 42-1 MEDICAMENTE ASOCIATE CU PRODUCEREA EDEMULUI**

Antiinflamatoare nesteroidiene

Medicamente antihipertensive

Vasodilatatoare directe arteriale/arteriolare

Hidralazină

Clonidină

Metildopa

Guanetidină

Minoxidil

Blocante ale canalelor de calciu

Antagoniști  $\alpha$ -adrenergici

Tiazolidindione

Hormoni steroizi

Glucocorticoizi

Steroizi anabolizanți

Estrogeni

Progesteron

Ciclosporină

Hormon de creștere

Imunoterapie

Interleukina 2

Anticorpi monoclonali OKT 3

**Sursă:** după G. M. Chertow, în E. Braunwald, L. Goldman (ed.): *Cardiology for the Primary Care Physician*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 2003.

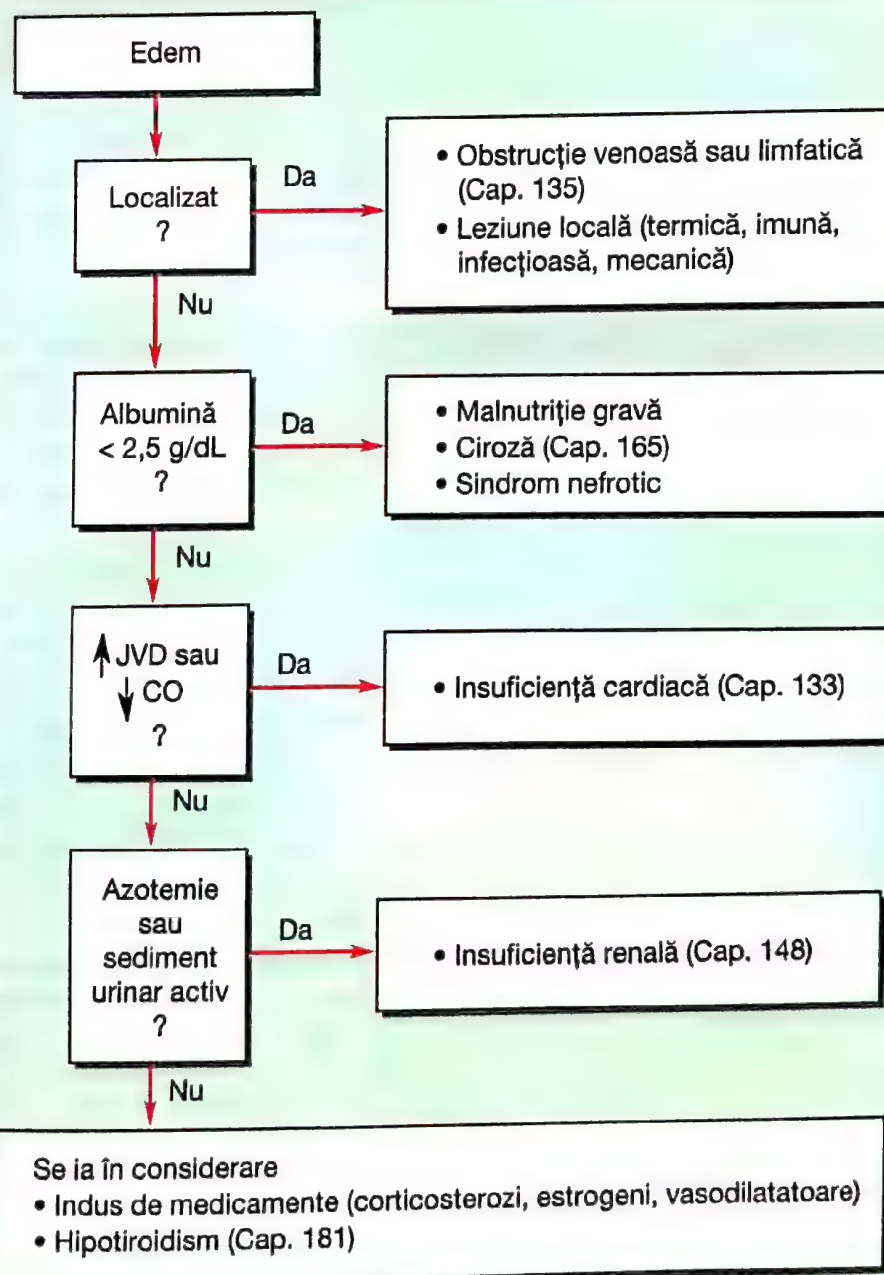


scade presiunea oncotică plasmatică, favorizând transsudația fluidului în spațiul interstițial; scăderea volumului sangvin efectiv stimulează retenția renală de Na și cauzează edem.

Cauzele mai rare de edem generalizat sunt: *edemul idiopatic*, un sindrom de câștig recurent rapid în greutate și edem la femeile de vârstă reproductivă; *hipotiroidismul*, în care mixedemul este localizat în zonele pretibiale; *medicamente* (Tabel 42-1).

### TRATAMENT Edemul

În primul rând, trebuie identificată și tratată cauza subiacentă a edemului (Fig. 42-1).



**FIGURA 42-1** Abordare diagnostică pentru edem. DC, debit cardiac; JVD, distensie venoasă jugulară. (După Cap. 49, HMOM-17.)

**TABELUL 42-2 DIURETICE PENTRU TRATAMENTUL EDEMULUI**

Medicament	Doza uzuală	Observații
<b>De ansă (se pot administra p.o. sau i.v.)</b>		
Furosemid	20-120 mg x 1-2/zi	Acțiune scurtă; puternic; eficient la RFG scăzută
Bumetanid	0,5-2 mg x 1-2/zi	Absorbție orală mai bună comparativ cu furosemidul, dar durata de acțiune mai scurtă
Torsemid	20-200 mg/zi	Absorbție orală mai bună comparativ cu furosemidul, dar durata de acțiune mai lungă
<b>Distale, cu creșterea eliminării de K</b>		
Hidroclorotiazidă	12,5-25 mg/zi	Cauzează hipokaliemie; RFG trebuie să fie > 25mL/min
Clortalidonă	12,5-25 mg/zi	Durată de acțiune lungă (până la 72 de ore); hipokaliemie
Metolazon	1-5 mg/zi	Durată de acțiune lungă (până la 72 de ore); hipokaliemie; eficientă la RFG scăzută, în special în combinație cu un diuretic de ansă
<b>Distale, economisitoare de K</b>		
Spironolactonă	12,5-100 mg/zi	Hiperkaliemie; acidoză; blochează al-dosteronul; ginecomastie, impotență, amenoree, acțiunea se instalează în 2-3 zile; se evită în insuficiența renală sau în combinație cu IECA sau un supliment de K
Eplerenonă	25-50 mg/zi	Efecte similare cu spironolactona dar mai specifice pentru receptorii mineralocorticoizilor; ginecomastia și amenoreea apar mai rar
Amilorid	5-10 mg x 1-2/zi	Hiperkaliemie; se administrează o dată pe zi; acțiune mai slabă în comparație cu spironolactona
Triamteren	100 mg x 2/zi	Hiperkaliemie; acțiune mai slabă în comparație cu spironolactona; calculi renali

**Abrevieri:** IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; RFG, rata de filtrare glomerulară.

**Sursă:** cap. 49, HMON-17.

Restricția dietetică de sodiu (< 500 mg/zi) previne apariția ulterioară a edemului. Repausul la pat crește răspunsul la restricția de sodiu în ICC și ciroză. Ciorapii medicali și menținerea ridicată a membrului inferior afectat ajută la mobilizarea lichidului interstițial. În caz de hiponatremie severă (< 132 mmol/L), trebuie redus și aportul de apă (< 1 500 mL/zi). Diureticele (Tabel 42-2) sunt indicate pentru edemul periferic important, edemul pulmonar, ICC, restricție dietetică de Na inadecvată. Complicațiile sunt prezentate în Tabelul 42-3. Scăderea în greutate produsă de diuretice trebuie limitată la 1-1,5 kg/zi. Diureticele care



**TABELUL 42-3** COMPLICAȚIILE DIURETICELOR

Frecvente	Rare
Depleția de volum	Nefrită interstițială (tiazide, furosemid)
Azotemie prerenală	Pancreatită (tiazide)
Depleția de potasiu	Surditate (diuretice de ansă)
Hiponatremie (tiazide)	Anemie, leucopenie, trombocitopenie (tiazide)
Alcaloză metabolică	
Hipercolesterolemie	
Hiperglicemie (tiazide)	
Hiperkaliemie (economisitoare de K)	
Hipomagneziemie	
Hiperuricemie	
Hipercalcemie (tiazide)	
Tulburări GI	
Rash (tiazide)	

*Sursă:* cap. 49, HMOM-17.

economisesc potasiul sau metalazona pot fi asociate cu diureticele de ansă pentru mărirea efectului. Trebuie știut că edemul intestinal afectează absorbția de diuretice orale și le reduce eficacitatea. Când se ajunge la greutatea dorită, doza de diuretice trebuie redusă.

În ICC ([Cap. 133](#)) trebuie să se evite hiperdiureza deoarece poate produce scăderea debitului cardiac și azotemia prerenală; de asemenea, se evită hipokaliemia indusă de diuretice deoarece predispune la intoxicație digitalică.

În ciroză și alte cauze hepatice de edem, diureticul de elecție este spironolactona, dar aceasta poate produce acidoză și hiperkaliemie. Pot fi asociate tiazide sau doze mici de diuretice de ansă. Totuși, poate apărea insuficiență renală din cauza depleției de volum. Creșterea diurezei poate determina hiponatremie, hipokaliemie și alcaloză care agravează encefalopatia hepatică ([Cap. 165](#)).

Pentru mai multe informații, vezi Braunwald E., Loscalzo J.: Edema, cap. 36, p. 290, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 43

### Durerea abdominală

Durerea abdominală are numeroase cauze, de la afecțiuni acute care pun viața pacientului în pericol la tulburări funcționale cronice și boli ale diverselor sisteme de organe. Diagnosticul durerii acute necesită evaluarea rapidă a cauzelor posibile și inițierea promptă a tratamentului adecvat. O abordare mai detaliată și mai de durată se poate aplica în cazurile mai puțin acute. În [Tabelul 43-1](#) sunt prezentate cauzele frecvente ale durerii abdominale.

**Inflamația mucoasei și a muscularei viscerelor cavitare:** boală peptică (ulcer, eroziuni, inflamație), gastrită hemoragică, refluxul gastroesofagian, apendicita, diverticulita, colicistita, colangita, boala inflamatorie intestinală (colita ulcerativă, boala Crohn), gastroenterita infecțioasă, limfadenita mezen-terică, colita, cistita sau pielonefrita.

**Distensia sau spasmul visceral:** obstrucție intestinală (aderențe, tumori, invaginație), obstrucția apendiceală cu apendicită, strangularea herniei, sindromul de colon iritabil (hipertrofie și spasm muscular), obstrucție biliară acută, obstrucție de canal pancreatic (pancreatită cronică, calcul), obstrucție uretrală (calculi renali, cheag sangvin) sau de trompe uterine (sarcină tuba-ră).

**Afecțiuni viscerale:** boala tromboembolică mezenterică (arterială sau venoa-să), disecția sau ruptura arterială (anevrism de aortă), ocluzie prin presiune externă sau torsiune (valvulus, hernie, tumoră, aderențe), hemoglobinopatii (în special siclemia).

**Distensia sau inflamarea suprafețelor viscerale:** capsula hepatică (he-patită, hemoragie, tumoră, sindrom Budd-Chiari, sindrom Fitz-Hugh-Curtis), capsula renală (tumoră, infecție, infarct, ocluzie venoasă), capsula spleni-că (hemoragie, abces, infarct), pancreas (pancreatită, pseudochist, abces, inflamație), ovariană (hemoragie chistică, sarcină ectopică, abces).

**Inflamația peritoneului:** infecție bacteriană (viscer perforat, boală inflama-torie pelviană, ascită infectată), infarct intestinal, iritație chimică, pancreatită, viscer perforat (în special stomacul și duodenul), inflamație reactivă (abces de vecinătate, diverticulită, infecție sau inflamație pleuropulmonară), serozită (boală vasculară de collagen, febra familială mediteraneeană), ovulație (mit-telschmerz).

**Afecțiuni ale peretelui abdominal:** traumatism, hernie, inflamație sau infecție musculară, hematom (traumatism, tratament anticoagulant), tracțiunea mezenterului (de exemplu, aderențe).

**Toxine:** intoxicație cu plumb, înțepătura păianjenului Văduva-neagră

**Tulburări metabolice:** uremie, citoacidoză (diabetică, alcoolică), criză addi-soniană, porfirie, angioedemul (deficiența de esterază C1), sevrajul la narco-tice.

**Afecțiuni neurologice:** zona zoster, tabes dorsalis, cauzalgia, compresia sau inflamația rădăcinilor nervoase spinale (de exemplu, artrita, hernie de disc, tumoră, abces), psihogenă.

**Durere reflexă:** de la inimă, plămâni, esofag, organe genitale (de exemplu, ischemia cardiacă, pneumonia, pneumotoraxul, embolia pulmonară, esofagi-ta, spasmul esofagian, ruptura de esofag).



**Anamneză:** anamneza are importanță diagnostică esențială. Examenul fizic poate fi irelevant sau derutant, iar testele de laborator și radiologice pot fi întârziate și nefolositoare.

### CARACTERISTICI ALE DURERII ABDOMINALE

**Durata și pattern:** oferă indicii pentru natura și severitatea durerii, deși, ocazional, criza abdominală acută poate fi insidioasă sau poate apărea pe fondul unei dureri cronice.

**Tipul și localizarea:** furnizează informații despre natura bolii. *Durerea viscerală* (cauzată de distensia unui viscer cavităar) este slab localizată și adesea percepută pe linia mediană. *Durerea intestinală* are tendința să fie sub formă de crampă; când își are originea proximal de valva ileocecală se localizează supra- sau periombilical. *Durerea de origine colonică* este percepută în hipogastru și cadranele inferioare. *Durerea cauzată de obstrucția biliară sau uretrală* determină pacientul să se agite. *Durerea somatică* (din cauza inflamației peritoneului) este de obicei ascuțită și mai precis localizată (de exemplu, apendicita acută, distensia capsulei ficatului, a rinichiului sau a splinei), exacerbată de mișcare, ceea ce determină pacientului să nu-și schimbe poziția. Poate fi util pattern-ul de iradiere: în umărul drept (origine hepatobiliară), în umărul stâng (splenică), zona mijlocie a spatelui (pancreatică), în flanc (tract urinar proximal), zona inghinală (tract urinar distal sau genital).

**Factori care precipită sau ameliorează durerea:** relația durerii cu mesele (de exemplu, boli ale tractului GI superior; biliare, pancreatice, boala ischemică intestinală), defecația (colorectală), urinare (colorectală sau genitourinară), respirația (pleuropulmonară, hepatobiliară), poziția (pancreatică, reflux gastroesofagian, musculoscheletică), medicația sau alimente specifice (tulburări de motilitate, intoleranță la alimente, reflux gastroesofagian, porfirie, insuficiență adrenală, cetoacidoză, toxine), ciclul menstrual/menarha (tuboovariană, endometrială, inclusiv endometrioză), efortul (ischemie coronariană/intestinală, musculoscheletică) și stresul (tulburări de motilitate, dispneea nonnucleară, sindromul de colon iritabil).

**Simptome asociate:** febră/frisoane (infecții, boli inflamatorii, infarct), scăderea în greutate (tumoră, boală inflamatorie, malabsorbție, ischemie), greață/vărsături (obstrucție, infecție, boală inflamatorie, tulburări metabolice), disfagie/odinofagie (esofagiană), senzație de sațietate timpurie (gastrică), hematemeză (esofagiană, gastrică, duodenală), constipație (colorectală, perianală, genitourinară), icter (hepatobiliară, hemolitică), diareea (boală inflamatorie, infecție, malabsorbție, tumoră secretorie, ischemia, genitourinară), hematochezia (colorectală sau, rareori, urinară), boli cutanate/articulare/oculare (boală inflamatorie, infecție bacteriană sau virală).

**Factorie predispozanți:** antecedente heredocolaterale (boală inflamatorie, tumori, pancreatită), hipertensiune arterială și boală aterosclerotică

(ischemie), diabet zaharat (tulburări de motilitate, cetoacidoză), boli de țesut conjunctiv (tulburări de motilitate, serozite), depresie (tulburări de motilitate, tumori), fumatul (ischemia), oprirea recentă a fumatului (boală inflamatorie), consumul de alcool (tulburări de motilitate, boli hepatobiliare, pancreatice, gastrită, ulcer gastroduodenal).

*Examinarea fizică: evaluarea abdomenului* – pentru un traumatism sau intervenție chirurgicală anterioară traumatism recurent; distensia abdominală, fluid sau aer; sensibilitate directă, de rebound sau reflexă; dimensiunile ficatului și ale splinei; mase, zgomote, modificarea sunetelor abdominale, hernii, mase arteriale. *Examinare generală:* evaluarea instabilității hemodinamice, a tulburărilor acido-bazice, a deficiențelor nutriționale, a coagulopatiilor, a bolii ocluzive arteriale, a stigmatelor bolii hepatice, a disfuncției cardiace, a limfadenopatiei și a leziunilor cutanate.

*Examen de rutină radiologice și de laborator:* alegerea depinde de fiecare caz clinic (în special severitatea durerii, rapiditatea debutului) și include hemoleucograma completă, electroliții serici, parametrii coagulării, glicemia și teste biochimice funcționale hepatice, pancreatice și renale; radiografia toracică determină prezența bolilor cardiace, pulmonare, mediastinale și pleurale; electrocardiograma este utilă în excluderea durerii reflexe de origine cardiacă; radiografia abdominală simplă pentru a evalua deplasarea colonului, distensia intestinală, aerul liber peritoneal, dimensiunile ficatului și calcificările abdominale (de exemplu, calculii biliari și renali, pancreatita cronică).

*Examen speciale:* acestea includ ecografia (pentru a vizualiza canalele biliare, vezicula biliară, ficatul, pancreasul și rinichii); CT pentru a identifica tumorile, abcesele, dovezile de inflamație (îngroșarea peretelui intestinal, limfadenopatie), anevrismul de aortă; radiografie cu contrast cu bariu (bariu administrat oral, radiografii seriate de tract GI superior, clismă cu bariu); endoscopie de tract GI superior, sigmoidoscopie sau colonoscopie; colangiografie (endoscopică, percutantă sau via RMN), angiografie (directă sau via CT sau RMN) și scanarea cu radionuclizi. În anumite cazuri, pot fi necesare biopsia percutantă, laparoscopia și laparotomia exploratorie.

## DURERE ABDOMINALĂ ACUTĂ, CATASTROFICĂ

Este o durere abdominală intensă, cu debut acut sau durere asociată cu sincope, hipotensiune arterială sau stare generală alterată care necesită evaluarea rapidă. Se iau în considerare obstrucția, perforația sau ruptura unui viscer cavităar; disecția sau ruptura unui vas sangvin major (în special anevrismul de aortă); ulcerații; sepsis abdominal; cetoacidoza și criza renală.

### ■ ANAMNEZA ȘI EXAMINAREA FIZICĂ

Caracteristicile anamnestice importante sunt: vârsta; ora de debut a durerii; activitatea pacientului în momentul apariției durerii; localizarea și caracterul durerii; iradierea durerii; prezența unor simptome, asociate ca: greața, vărsăturile sau anorexia; modificarea în timp; modificările defecației și istoricul menstrual. Examenul fizic trebuie să se concentreze pe aspectul general a pacientului



[pacient agitat (calcul uretral) versus nemișcat (peritonită, perforație)], poziția (un pacient care stă aplecat poate avea pancreatită sau perforație gastrică), prezența febrei sau a hipotermiei, hiperventilația, cianoza, zgomote peristaltice, sensibilitatea abdominală directă sau de rebound, masă abdominală pulsatilă, ascită, sângerare rectală, durere rectală sau pelviană și dovezi de coagulopatie. Examenle de laborator utile sunt: hematocritul (poate fi normal în caz de hemoragie acută sau eronat de mare în caz de deshidratare), HLG cu numărare diferențială, gaze sangvine arteriale, electroliți serici, uree, creatinină, glicemie, lipază sau amilază și analiza urinei. La femeile de vârstă reproductivă se face un test de sarcină. Examenle radiologice trebuie să includă radiografia simplă a abdomenului în ortostatism și în clinostatism (în decubit lateral stâng dacă pacientul nu poate sta în ortostatism) pentru a evalua calibrul intestinului și prezența de aer liber peritoneal; radiografie laterală „cross-table” pentru a evalua diametrul aortei; CT (când este disponibilă) pentru a detecta perforația intestinală, inflamația, infarctul unui organ solid, sângerare retroperitoneală, abces sau tumoră. Paracenteza abdominală (sau lavajul peritoneal în caz de traumatism) poate detecta hemoragia sau peritonita. Ecografia abdominală (dacă este disponibilă) evidențiază abcesele, colecistita, obstrucția biliară sau uretrală, sau hematoamele și este utilizată pentru determinarea diametrului aortei.

## ■ STRATEGII DE DIAGNOSTIC

Decizia inițială se bazează pe statusul hemodinamic stabil al pacientului. Dacă acesta nu este stabil, trebuie suspectat un eveniment vascular grav, de exemplu un anevrism abdominal rupt. Acest pacient primește o resuscitare limitată și este supus imediat unei explorări chirurgicale. Dacă pacientul este stabil hemodinamic, următorul pas este determinarea rigidității abdomenului, care în majoritatea cazurilor este produsă de perforație sau obstrucție. În general, diagnosticul se poate pune pe baza unei radiografii abdominale simple sau toracice.

Dacă abdomenul nu este rigid, cauzele pot fi grupate în funcție de modul de localizare a durerii (bine localizată sau difuz localizată).

În prezența unei dureri slab localizate, trebuie evaluată posibilitatea existenței unui anevrism aortic. Dacă acesta este prezent, CT poate pune diagnosticul, dacă nu este prezent anevrismul de aortă, diagnosticul diferențial implică apendicita precoce, obstrucție precoce, ischemie mezenterică, boală inflamatorie intestinală, pancreatită și tulburări metabolice.

Durerea localizată în epigastriu poate avea origine cardiacă sau poate fi cauzată de inflamația sau perforația esofagiană, gastrită, ulcer gastroduodenal, colică biliară sau colicistită sau pancreatită. Durerea localizată în hipocondrul drept include aceleași afecțiuni plus pielonefrita sau nefrolitiaza, abcesul hepatic, abcesul subdiafragmatic, embolia pulmonară sau pneumonia, sau poate avea origine musculoscheletică.

Pentru durerea din hipocondrul stâng, originea poate fi infarctul sau ruptura de splină, splenomegalie, ulcer gastric sau peptic. Durerea în flancul drept poate fi cauzată de apendicită, diverticulul Meckel, boala Crohn, diverticulită, adenita mezenterică, hematomul rectal, sindroame febrile familiale, abcesul psoasului, abcesul sau leziunea de ovar, sarcina extrauterină, salpingita, uterolitiază sau herpes zoster. Durerea în flancul stâng își are originea în diverticulită, neoplasm perforat sau alte afecțiuni menționate anterior.

Prima prioritate pentru tratament este reprezentată de administrarea i.v. de lichide, corectarea tulburărilor acido-bazice grave și evaluarea pentru necesitatea intervenției chirurgicale de urgență; supraveghere atentă cu reexaminări frecvente (când este posibil de același medic) este esențială. Se tratează durerea; utilizarea analgezicelor narcotice este controversată. În mod tradițional, analgezicele narcotice nu se administrează în timpul stabilirii diagnosticului și a planului terapeutic, deoarece mascarea semnelor diagnostice întârzie aplicarea intervenției. Cu toate acestea, dovezile că narcoticele maschează efectiv diagnosticul nu sunt foarte clare.

Pentru mai multe informații, vezi Silen W.: Abdominal Pain, cap. 13, p. 108, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 44

### Greața, vărsăturile și indigestia

#### GREAȚA ȘI VĂRSĂTURILE

*Greața* reprezintă senzația iminentă de a vărsa și de obicei precede sau însoțește vărsăturile. *Vărsăturile* înseamnă eliminarea explozivă orală, forțată a conținutului gastric. *Efortul de a vărsa* denotă contracțiile ritmice ale musculaturii, care preced vărsăturile. *Regurgitația* se referă la expulzia ușoară a conținutului gastric în absența greței și a contracției mușchiului diafragm. *Ruminația* se referă la regurgitarea, remestecarea și reînghițirea alimentelor din stomac.

#### FIZIOPATOLOGIE

Conținutul gastric este propulsat în esofag în momentul relaxării fundului gastric și a sfincterului gastroesofagian urmată de creșterea rapidă a presiunii intraabdominale produsă prin contracția musculaturii abdominale și diafragmatice. Creșterea presiunii intratoracice determină deplasarea în continuare a conținutului spre cavitatea bucală. Ridicarea reflexă a palatului moale și închiderea glotei protejează nazofaringele și traheea, completând actul de a vărsa. Actul de a vărsa este sub control a doi centri bulbari: centrul vomei și zona declanșatoare chemoreceptoare. Activarea zonei declanșatoare chemoreceptoare determină impulsuri eferente spre centrul vomei, care la rândul său, inițiază voma.

#### ETIOLOGIE

Greața și vărsăturile sunt manifestări prezente în multe afecțiuni (Tabelul 44-1).



**TABLE 44-1 CAUZELE GREȚEI ȘI ALE VĂRSĂTURILOR**

Intraperitoneale	Extraperitoneale	Medicamente/tulburări metabolice
Boli obstructive	Boli cardiopulmonare	Medicamente
Obstrucția pilorică	Cardiomiopatii	Chimioterapia anticanceroasă
Obstrucția intestinului subțire	Infarctul miocardic	Antibiotice
Obstrucția colonului	Boli labirintice	Antiaritmice cardiace
Sindromul de arteră mezenterică superioară	Răul de mișcare	Digoxin
Infecțiile enterice	Labirintita	Hipoglicemiante orale
Virale	Neoplasme	Boli endocrine/metabolice
Bacteriene	Boli intracerebrale	Sarcină
Boli inflamatorii	Neoplasme	Uremie
Colilitiaza	Hemoragie	Cetoacidoză
Pancreatita	Abces	Boli tiroidiene și paratiroidiene
Apendicita	Hidrocefalie	Insuficiență suprarenaliană
Hepatita	Boli psihice	Toxine
Alterarea funcției senzitivo-motorii	Anorexia și bulimia nervoasă	Insuficiență hepatică
Gastropareza	Depresia	Etanol
Pseudoobstrucția intestinală	Vărsături postoperatorii	
Reflexul gastroesofagian		
Greața cronică idiopatică		
Vărsături funcționale		
Sindromul vărsăturilor clinice		
Colica biliară		
Iradieria abdominală		

## ■ EVALUARE

Pentru punerea diagnosticului este utilă o anamneză atentă, care să includă istoricul medicamentelor administrate, momentul și caracteristicile vărsăturilor. De exemplu, vărsăturile care apar în special dimineața sunt caracteristice pentru sarcină, uremie și gastrită; vărsăturile cu reziduuri (fecaloide) implică obstrucție

intestinală distală sau fistulă gastrocolică; vărsăturile în jet sugerează creșterea presiunii intracraniene; vărsăturile care apar în timpul sau imediat după ingestia de alimente pot avea cauze psihogene sau boala ulceroasă. Simptomele asociate pot fi, de asemenea, de ajutor: vertij și tinitus în boala Ménière, ameliorarea durerii abdominale după vărsătură în ulcerul peptic; și senzație de sațietate timpurie în gastropareză. Radiografia abdominală simplă poate sugera diagnosticul, așa cum se întâmplă în obstrucția intestinală. Radiografiile seri-ate ale tractului GI superior evaluează motilitatea tractului GI proximal, ca și mucoasa. Se pot efectua și alte teste, cum ar fi scanarea golirii gastrice (gastropareză diabetică) și CT cerebral.

## ■ COMPLICAȚII

Complicațiile vărsăturilor sunt: ruptura de esofag (sindromul Boerhaave), hematemeză prin ruptura mucoasei (sindromul Mallory-Weiss), deshidratarea, malnutriția, cariile și eroziunile dentare, alcaloza metabolică, hipokaliemia și pneumonia de aspirație.

### TRATAMENT

#### Greața și vărsăturile

Tratamentul trebuie să se adreseze cauzei subiacente. Eficacitatea medicației antiemetice depinde de etiologia simptomelor, de reacția pacientului și de efectele secundare. Antihistaminicele, de exemplu, meclizina și dimenhidrinatul, sunt eficiente pentru greața cauzată de disfuncția urechii interne. Anticolinergicele (de exemplu, scopalamina) sunt utile pentru greața din răul de mișcare. Haloperidolul și derivații fenotiazinei (de exemplu, proclorperazina) sunt adesea eficienți în controlul greții și vărsăturilor ușoare, dar sedarea, hipotensiunea arterială și simptomele parkinsoniene sunt efecte secundare frecvente. Antagoniștii dopaminergici selectivi (de exemplu, metoclopramidul) sunt superiori fenotiazinelor în tratamentul vărsăturilor severe, fiind utili în special în tratamentul gastroparezei. Metoclopramidul i.v. se administrează profilactic pentru greața și vărsăturile cauzate de chimioterapicele anticanceroase. Ondansetronul și granisetronul, blocantele receptorilor serotoninei și glucocorticoizii sunt utilizați în tratarea greții și a vărsăturilor asociate cu chimioterapia antineoplazică. Medicamentul aprepitant, un inhibitor al receptorilor neurokininici, este eficient în controlul greții provocate de agenți înalt emetizanți (de exemplu, cisplatina). Eritromicina este eficientă la unii pacienți cu gastropareză.

## INDIGESTIA

*Indigestia* este un termen nespecific, utilizat pentru a descrie simptome variate ale tractului GI superior: pirozis, regurgitație și dispepsie (disconfort sau durere în abdomenul superior). Aceste simptome sunt similare celor din boala de reflux gastroesofagian (BRGE).

## ■ FIZIOPATOLOGIE

BRGE apare ca o consecință a refluxului acid în esofag din stomac, a disfuncției motorii gastrice sau a hipersensibilității aferente viscerale. O serie



de situații favorizează BRGE: conținut gastric crescut (o masă cu cantități mari de alimente, stază gastrică sau hipersecreție acidă), factorii fizici (poziția culcat, aplecat), creșterea presiunii asupra stomacului (haine strâmte, obezitatea, ascita, sarcina) și pierderea (adesea intermitentă) a tonusului sfincterului esofagian inferior (sclerodermia, fumatul, anticolinergice, antagoniștii de calciu). De asemenea, hernia hiatală favorizează deplasarea conținutului gastric acid în esofag.

### ■ ISTORIC NATURAL

Pirozisul este raportat o dată pe lună de 40% dintre americani și o dată pe zi de 7%. Dispepsia funcțională este definită ca dispepsia cu durată > 3 luni fără o cauză organică. Dispepsia funcțională este cauza simptomelor la 60% dintre pacienții cu simptome dispeptice. Cu toate acestea, boala ulceroasă cauzată fie de infecția cu *Helicobacter pylori*, fie de ingestia de antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) este prezentă la 15% dintre cazuri.

În majoritatea cazurilor, esofagul nu este afectat, dar 5% dintre pacienți dezvoltă ulcere esofagiene și stricturi; 8-20% dintre pacienți prezintă metaplazia celulelor epiteliale glandulare (*esofagul Barrett*) care poate evolua la adenomocarcinom.

Manifestările extraesofagiene includ astmul bronșic, laringita, tusea cronică, pneumonia de aspirație, bronșita cronică, apneea în somn, cariile dentare, halitoza și sughițul.

### ■ EVALUARE

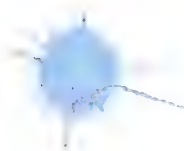
Prezența disfagiei, a odinofagiei, a scăderii în greutate inexplicabile, a vărsăturilor recurente care determină deshidratare, a hemoragiei oculte sau macroscopice, a unei tumori palpabile sau a adenopatiei reprezintă semne de „alarmă” care impun evaluare radiografică, endoscopică și chirurgicală. Pacienții care nu prezintă astfel de manifestări sunt tratați empiric. Persoanele cu vârsta > 45 de ani trebuie testați pentru prezența *H. pylori*; dacă testul este pozitiv, li se administrează antibiotice. Pacienții care nu răspund la tratamentul anti-*H. pylori*, cei cu vârsta > 45 de ani și cei care prezintă semne „de alarmă” vor face o endoscopie de tract GI superior.

### TRATAMENT

#### Indigestia

Scăderea în greutate, ridicarea capului patului și evitarea meselor copioase, a fumatului, a cofeinei, a alcoolului, a ciocolatei, a alimentelor grase, a sucului de citrice și a AINS, previn apariția BRGE. Antiacidele sunt folosite pe scară largă. Studiile clinice sugerează că inhibitorii pompei de protoni (omeprazol) sunt mai eficienți decât blocantele receptorilor histaminei (ranitidina) la pacienții cu sau fără eroziuni esofagiene. Schemele pentru eradicarea *H. Pylori* sunt discutate în **Cap. 158**. Stimulentele peristaltice, de exemplu, metaclopramid și eritromicina sunt utile la pacienții cu tulburări postprandiale.

Tehnicile chirurgicale (fundoplicatura Nissen, procedura Belsey) se aplică cel mai eficient pacienților tineri ale căror simptome s-au ameliorat cu inhibitori ai pompei de protoni și care altfel ar necesita tratament pentru tot restul vieții. De asemenea, se pot utiliza la pacienții refractari la medicație. Studiile clinice nu au demonstrat superioritatea eficacității uneia dintre metode față de cealaltă.



## CAPITOLUL 45

### Disfagia



#### DISFAGIA

*Disfagia* este definită ca obstrucția trecerii alimentelor prin gură, faringe și esofag. Pacientul are senzația că materialul înghițit se lipește la un moment dat și nu poate înainta pe calea digestivă. *Odinofagia* înseamnă deglutiție dureroasă. *Globus faringeus* este senzația unui bolus localizat în gât, deglutiția nefiind afectată.

#### FIZIOPATOLOGIE

Disfagia este produsă prin două mecanisme principale: obstrucția mecanică sau disfuncția motorie. Cauzele mecanice ale disfagiei pot fi luminale (de exemplu, un bolus de dimensiuni mici, corp străin), îngustarea intrinsecă a esofagului (de exemplu, inflamația, membrane și inele, stricturi, tumori) sau compresie extrinsecă (de exemplu, spondilită cervicală, hipertrofie tiroidiană, mase mediastinale, compresie vasculară). Anomaliile funcției motorii care cauzează disfagie pot fi legate de dificultăți de inițiere a refluxului de deglutiție (de exemplu, paralizia limbii, lipsa salivei, leziuni ale componentelor senzitive ale nervilor glosofaringian (XI) și vag (X), tulburări ale musculaturii striate faringiene și esofagiene (de exemplu, afecțiuni musculare ca polimiozita și dermatomiozita, leziuni neurologice ca miastenia gravis, poliomiелita sau scleroza laterală amiotrofică) și tulburări ale musculaturii netede esofagiene (de exemplu, achalazia, sclerodermia, distrofia miotonică).

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Disfagia

Anamneza poate furniza un diagnostic prezumtiv la aproximativ 80% dintre pacienți. Dificultatea numai pentru alimente solide implică disfagie mecanică. Apariția disfagiei atât pentru solide, cât și pentru lichide poate apărea tardiv în evoluția disfagiei mecanice, dar este un semn precoce al disfagiei motorii. Uneori, pacienții pot localiza disfagia. Pierderea importantă în greutate, care este disproporționată cu gradul disfagiei este foarte sugestivă pentru carcinom. Disfonia poate fi legată de implicarea laringelui într-un proces patologic primar (de exemplu, boli neuromusculare), a nervului laringian recurent (carcinom esofagian extins) sau laringită secundară refluxului gastroesofagian.

Examenul fizic poate evidenția semne ale afecțiunilor musculaturii scheletice, neurologice sau orofaringiene. La examinarea gâtului pot fi descoperite



mase care fac compresie pe esofag. Modificările cutanate pot sugera natura sistemică a afecțiunii subiacente (de exemplu, sclerodermia).

Aproape întotdeauna disfagia este mai degrabă semnul unei afecțiuni organice decât al uneia funcționale. Dacă se suspicionează o disfagie orofaringiană, trebuie efectuată videofluoroscopia deglutiției. Disfagia mecanică poate fi evaluată prin tranzit baritat și esofagogastroscopie cu biopsie endoscopică. Tranzitul baritat și studiile motilității esofagiene sunt diagnostice pentru disfagia motorie. Un algoritm al abordării pacientului cu disfagie este prezentat în Fig. 45-1.

## ■ DISFAGIA OROFARINGIANĂ

Pacientul prezintă dificultate în inițierea refluxului de deglutiție; alimentele „se înțepenesec” la nivelul fosei jugulare sternale; pot fi prezente regurgitația nazofaringiană și aspirația.

Cauzele disfagiei orofaringiene sunt: (a) doar pentru solide: carcinom, vase aberante, membrană congenitală sau dobândită (sindromul Plummer-Winson în deficiența de fier), osteofite cervicale; (b) pentru solide și lichide: obstacol cricofaringian (de exemplu, sfincter esofagian superior hiper- sau hipotensiv), diverticul Zenker (protruzia mucoasei pe linia mijlocie posterioară printre fibrele mușchiului cricofaringian și constrictorul inferior al faringelui), miastenia gravis, miopatia produsă de glucocorticoizi, hipertiroidismul, hipotiroidismul, distrofia miotonică, scleroza laterală amiotrofică, scleroza multiplă, boala Parkinson, accidentul vascular cerebral, paralizia bulbară, paralizia pseudobulbară.

## ■ DISFAGIA ESOFAGIANĂ

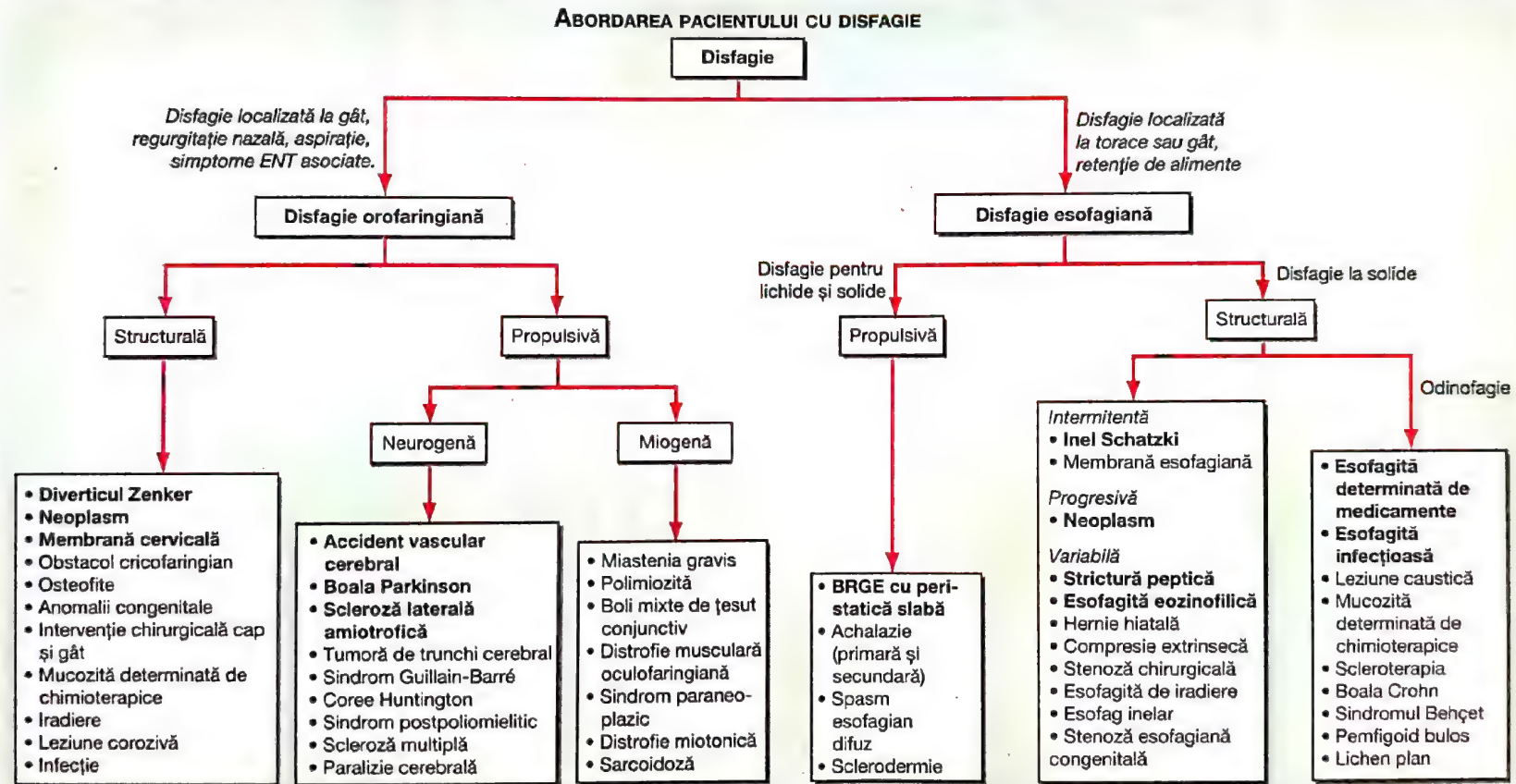
Bolusul alimentar se oprește în zona mijlocie sau inferioară a sternului; se poate asocia cu regurgitația, aspirația, odinofagia. Cauzele includ: (a) doar pentru solide [inel esofagian inferior (inelul Schatzki – simptomele sunt adesea intermitente)], strictură peptică (asociată cu pirozis), carcinom, strictură determinată de ingestia de sodă caustică; (b) pentru solide și lichide: spasm esofagian difuz (se asociază cu durerea toracică și este intermitentă), sclerodermia (progresivă și se asociază cu pirozis), achalazia (progresivă și se asociază cu pirozis).

## DUREREA TORACICĂ NONCARDIACĂ

Dintre pacienții care prezintă durere toracică, la 30% cauza este esofagiană. Anamneza și examenul fizic nu pot face deosebirea între durerea toracică cardiacă și cea noncardiacă. În primul rând se exclude boala cardiacă. Cauzele sunt: boala de reflux gastroesofagian, tulburări ale motilității esofagiene, boala ulcerosă, calculii biliari, boli psihiatrice (anxietate, atacuri de panică, depresie).

## ■ EVALUARE

Se ia în considerare administrarea unui tratament antireflux (omeprazol); dacă simptomatologia nu se ameliorează se monitorizează în ambulator pentru 24 de ore pH-ul luminal; dacă rezultatul este negativ, manometria esofagiană poate evidenția tulburarea motorie. Poate fi utilă administrarea de imipramină 50 mg p.o. seara la culcare. În anumite cazuri se ia în considerare evaluarea psihiatrică.



**FIGURA 45-1** Abordarea pacientului cu disfagie. Afecțiunile scrise cu bold sunt cele mai frecvente. BRGE, boala de reflux gastroesofagian; ENT, ureche, nas, faringe.



Pacientul poate prezenta o varietate de caracteristici manometrice, de la anomalii nespecifice la entități definite clinic.

### ■ ACHALAZIA

Achalazia este o obstrucție motorie cauzată de sfincterul esofagian inferior (SEI) hipercontractil sau pierderea peristaltismului la nivelul zonei musculare netede a esofagului. Cauzele includ: boala Chagas, limfomul, carcinomul, pseudoobstrucția intestinală idiopatică cronică, ischemia, virusuri neurotropice, medicamente, toxine, radioterapie, postvagotomie.

### ■ EVALUARE

Radiografia toracică evidențiază absența pungii a stomacului. Tranzitul baritat arată un esofag dilatat cu îngustare distală în formă de pâlnie și nivel hidro-eric. Pentru a exclude cancerul, în special la persoanele > 50 de ani, se efectuează endoscopia. Manometria arată presiune normală sau crescută la nivelul SEI, relaxare scăzută a SEI și absența peristaltismului.

### TRATAMENT

#### Achalazia

Dilatația pe balon este eficientă în 85% dintre cazuri, cu 3-5% risc de perforație sau sângerare. Injectarea de toxină botulinică la endoscopie pentru a relaxa SEI este sigură și eficientă, dar efectul durează aproximativ 12 luni. Miopatomia sfincterului inferior (procedura Holler) are o eficiență similară, dar 10-30% dintre pacienți dezvoltă reflux gastroesofagian. Nifedipina, 10-20 mg sau izosorbid dinitratul, 5-10 mg sublingual, pot evita necesitatea dilatației sau intervenției chirurgicale. Sildenafilul poate crește, de asemenea, relaxarea sfincterului inferior indusă de deglutiție.

### ■ TULBURĂRI SPASTICE

Spasmul esofagian difuz se caracterizează prin contracții spontane multiple și prin contracții induse de deglutiție ale corpului esofagian, care au un debut simultan, durată lungă și sunt recurente. Poate fi primar (idiopatic) sau secundar (boala de reflux gastroesofagian, stresul emoțional, diabetul zaharat, alcoolismul, neuropatia, radioterapia, ischemia sau boala vasculară de colagen).

O variantă importantă este esofagul „spărgător de nuci” caracterizat prin: contracții peristaltice de amplitudine mare (> 180 mmHg); se asociază cu durere toracică sau disfagie, dar corelația între simptome și manometrie nu este semnificativă. Tulburarea se rezolvă în timp sau poate evolua la spasm difuz; se asociază cu depresia, anxietatea și tulburările de somatizare.

### ■ EVALUARE

Tranzitul baritat evidențiază esofagul „spărgător de nuci”, pseudoverticilita și spasmul difuz. Manometria evidențiază spasmul cu contracții esofagiene multiple, simultane, de mare amplitudine și durată lungă. În cazul esofagului „spărgător de nuci”, contracțiile sunt peristaltice și de mare amplitudine. Dacă a fost exclusă o boală cardiacă, se pot utiliza edrophoniu, ergonovin sau betanecol pentru a provoca spasmul.

Anticolinergicele au de obicei o valoare limitată, nitrații (izosorbid dinatrat, 5-10 mg p.o.) și antagoniștii de calciu (nifedipină, 10-20 mg p.o.) sunt mult mai eficienți. Dacă tratamentul medicamentos nu dă rezultate se efectuează dilatarea pe balon. Rareori este necesară intervenția chirurgicală: miotomia longitudinală a musculaturii circulare esofagiene. Poate fi util tratamentul depresiei sau al altor afecțiuni psihice concomitente.

## ■ SCLERODERMIA

Atrofia musculaturii netede esofagiene și fibroza determină absența contracțiilor peristaltice și incompetența sfincterului esofagian inferior, însoțite de esofagită de reflux și strictură. Tratamentul bolii de reflux gastroesofagian este discutat în Cap. 44.

## AFECTIUNI INFLAMATORII

### ■ ESOFAGITA VIRALĂ

Virusurile herpes simplex I și II, virusul varicelo-zosterian și citomegalovirusul (CMV) pot cauza esofagită, în special la pacienții imunocompetenți (de exemplu, SIDA). Simptomele și semnele caracteristice sunt: odinofagia, disfagia, febra și sângerarea. Diagnosticul se bazează pe endoscopie cu biopsie, frotiu citologic și culturi.

Afecțiunea este autolimitantă la persoanele imunocompetente; lidocaina se administrează pentru ameliorarea durerii; în cazurile cu durată prelungită și la pacienții imunocompromiși, esofagita herpetică și variceloasă se tratează cu aciclovir 5-10 mg/kg corp i.v. la 8 ore pentru 10-14 zile, apoi 200-400 mg p.o. x 5/zi pentru 7 zile sau valciclovir 1 g p.o. x 3/zi pentru 7 zile. Infecția cu CMV se tratează cu ganciclovir, 5 mg/kg corp i.v. la 12 ore, administrat până la vindecare care poate necesita câteva săptămâni. Valganciclovirul (900 mg x 2/zi p.o.) este alternativă eficientă la tratamentul parenteral. În cazul în care nu apare răspuns la tratament, se poate administra foscarnet, 90 mg/kg corp i.v. la 12 ore, pentru 21 de zile.

### ■ ESOFAGITA CANDIDOZICĂ

La pacienții imunocompromiși sau la cei cu neoplasm, diabet zaharat, hipoparatiroidism, hemoglobinopatii, lupus eritematos sistemic, leziune corozivă esofagiană, esofagită candidozică se manifestă prin odinofagie, disfagie și candidoză orală (50%). Diagnosticul se bazează pe endoscopie care identifică plăci alb-gălbui sau noduli pe o mucoasă fiabilă și eritematoasă. Hifele se identifică la colorație KOH. La pacienții cu SIDA, apariția simptomelor impune un studiu terapeutic empiric.

Tratamentul oral cu nistatin (100 000 U/mL), 5 mL la 6 ore, sau clotrimazol (o tabletă de 10 mg se suge x 4/zi) este eficient. În cazul pacienților



imunocompromiși, tratamentul de elecție este fluconazolul, 200 mg p.o. în ziua 1, apoi 100 mg/zi pentru 1-2 săptămâni; ca alternative se pot folosi itraconazolul (200 mg p.o. x 2/zi) sau ketoconazol (200-400 mg p.o. zilnic); adeseori este necesar tratament de întreținere pe termen lung.

### ■ ESOFAGITA INDUSĂ DE MEDICAMENTE

Doxiciclina, tetraciclina, aspirina, antiinflamatoarele nesteroidiene, KCl, chinidina, sulfatul feros, clindamicina, alprenololul și alendronatul pot induce inflamație locală la nivelul esofagului. Factorii predispozanți sunt: poziție culcată după ingestia medicamentului cu o cantitate mică de apă și factori anatomici care încetinesc tranzitul.

#### TRATAMENT

#### Esofagita indusă de medicamente

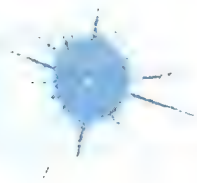
Tratamentul constă în oprirea administrării medicamentului incriminat, administrarea de antiacide și dilatarea oricărei stricturi existente.

### ■ ESOFAGITA EOZINOFILICĂ

Inflamația mucoasei cu eozinofile și fibroză submucoasă apar în special la pacienții cu alergii alimentare. Acest diagnostic se bazează pe prezența simptomelor de esofagită cu caracteristici specifice decelate de biopsia esofagiană. În etiologia acestei afecțiuni a fost implicată eotoxina 3, o chemokină eozinofilică. Se poate decela un nivel crescut al IL-5 și TARC (chemokine legate de activare și timus). Tratamentul constă în administrarea timp de 12 săptămâni de fluticazonă p.o. (440 μg x 2/zi) utilizând un dispozitiv inhalator care eliberează doze măsurate.

### ■ ALTE CAUZE DE ESOFAGITĂ LA PACIENȚII CU SIDA

La pacienții cu SIDA pot apărea infecții cu *Mycobacteria*, *Cryptosporidium* și *Pneumocystis*, ulceratii esofagiene idiopatice și ulcere gigantice (posibil efect citopatic al HIV). Ulcerele pot răspunde la administrarea de corticosteroizi sistemici.



Pentru mai multe informații, vezi Hirano I., Kahrilas P. J.: Dysphagia, cap. 38, p. 297; și Kahrilas P. J., Hirano I.: Diseases of the Esophagus, cap. 292, p. 2427, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 46

# Diareea, constipația și malabsorbția

### FUNCȚIA GASTROINTESTINALĂ NORMALĂ

#### ■ ABSORBȚIA DE LICHIDE ȘI ELECTROLIȚI

Într-o zi intră în tractul GI 8-10 litri de fluide, 2 litri fiind prin ingestie directă; cea mai mare parte este absorbită în intestinul subțire. Absorbția colonică este

în mod normal de 0,05-2 litri pe zi, cu o capacitate de 6 L/zi dacă este necesar. Absorbția pasivă de apă în intestin urmărește transportul de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , glucoză și săruri biliare. Mecanismele adiționale de transport includ: schimbul  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , secreția de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  și  $\text{HCO}_3^-$ , cotransport  $\text{Na}^+$ -glucoză și transport activ de  $\text{Na}^+$  prin membrana bazolaterală prin  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -Apază.

### ■ ABSORBȚIA NUTRIMENTELOR

1. *Intestinul subțire proximal*: fier, calciu, folați, grăsimi (după hidroliza trigliceridelor la acizi grași de către lipază și colipază), proteine (după hidroliza catalizată de peptidazele pancreatice și intestinale), carbohidrați (după hidroliza de către amilaze și dizaharidaze); trigliceride absorbite ca micelii după solubilizarea produsă de sărurile biliare; aminoacizi și dipeptide absorbite via transportori specifici; zaharuri absorbite prin transport activ.
2. *Intestinul subțire distal*: vitamina  $\text{B}_{12}$ , săruri biliare, apă.
3. *Colon*: apă, electroliți.

### ■ MOTILITATEA INTESTINALĂ

Motilitatea intestinală permite propulsia conținutului intestinal din stomac către anus și separarea componentelor pentru a facilita absorbția nutrienților. Propulsia este controlată prin mecanisme neurale, miogenice și hormonale; este mediată de complexul motor migrator, o undă organizată a activității neuromusculare cu originea în zona distală a stomacului în perioada de post alimentar și care migrează lent către intestinul subțire. Motilitatea colonică este mediată de peristaltismul local pentru a propulsa materiile fecale. Defecația este inițiată de relaxarea sfincterului anal intern ca răspuns la distensia rectală, cu controlul voluntar prin contracția sfincterului anal extern.

## DIAREEA

### ■ FIZIOPATOLOGIE

Diareea se definește formal ca o creștere a greutateii scaunului  $> 200$  g/zi cu o dietă cu conținut scăzut de fibre (accidentală); de asemenea, termenul este folosit pentru a denumi scaunele apoase sau nelegate. Este mediată de unul sau mai multe dintre următoarele mecanisme.

### ■ DIAREEA OSMOTICĂ

Este caracterizată prin prezența de solviți neabsorbiți care cresc presiunea oncotică intraluminală ce antrenează lichidul în lumenul intestinal; de obicei, se ameliorează cu post; gapul osmolar în scaun este  $> 40$  (vezi mai jos). Cauzele includ: deficiența de dizaharidaze (de exemplu, lactaza), insuficiența pancreatică, proliferare bacteriană, ingestia de lactuloză sau sorbitol, abuzul de laxative polivalente, sprue celiac sau tropical și sindromul de intestin scurt. Deficiența de lactază poate fi primară (mai frecventă la persoanele de culoare și asiatici, de obicei cu debut în perioada de adult tânăr) sau secundară (gastroenterita virală, bacteriană sau produsă de protozoare, sprue celiac sau tropical, sau kwashiorkor).

### ■ DIAREEA SECRETORIE

Secreția activă de ioni determină obligatoriu pierderea de apă; diareea este de obicei apoasă, frecvent profuză, neinfluențată de post; nivelul  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  în materiile fecale este crescut, cu un gap osmolar  $> 40$ . Cauzele includ: infecții virale (de exemplu, rotavirus, virusul Norwalk), infecții bacteriene (de exemplu, holera, *Escherichia coli* enterotoxinogenic, *Staphylococcus aureus*), infestații cu protozoare (de exemplu, *Giardia isospora*, *Cryptosporidium*), boli asociate cu



SIDA (infecții micobacteriene), medicamente (de exemplu, teofilină, colchicină, prostaglandine, diuretice), sindromul Zollinger-Ellison (producere în exces de gastrină), tumori care produc peptid intestinal vasoactiv (VIP), tumori carcinoidice (histamină și serotonină), carcinom medular tiroidian (prostaglandine și calcitonină), mastocitoză sistemică, leucemie bazofilică, adenoame vilozice ale colonului distal (secreție directă de lichid bogat în potasiu), colită colagenoasă și diaree holerică (malabsorbție ileală de săruri biliare).

### ■ DIAREEA EXSUDATIVĂ

Se caracterizează prin inflamație, necroză și ulceratii la nivelul mucoasei colonice; poate include componente ale diareei secretorii din cauza eliberării de prostaglandine din celule inflamatorii; materiile fecale conțin de obicei leucocite polimorfonucleare, precum și sânge (macroscopic sau ocult). Cauzele sunt: infecții bacteriene [de exemplu, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *E. coli* invazivă sau enterotoxigenă, *Vibrio parahemolytica*, colita cu *Clostridium difficile* (frecvent indusă de medicamente)], parazitoze cronice (de exemplu, *Entamoeba histolytica*), boala Crohn, proctocolita ulcerativă, boala inflamatorie intestinală idiopatică, enterocolita de iradiere, chimioterapice antineoplazice și ischemia intestinală.

### ■ ALTERAREA MOTILITĂȚII INTESTINALE

Reprezintă afectarea controlului coordonal al propulsiei intestinale; adesea, diareea este intermitentă sau alternează cu constipația. Cauzele includ diabetul zaharat, insuficiența suprarenaliană, hipertiroidismul, boli de collagen vascular, infestațiile parazitare, hipersecreția de VIP sau gastrină, amiloidoza, laxative (în special agenți care conțin magneziu), antibiotice (în special eritromicina), medicamente colinergice, disfuncții neurologice primare (de exemplu, boala Parkinson, neuropatie traumatică), fecalom, boală diverticulară și sindromul de colon iritabil. Sângele prezent în lumenul intestinal este purgativ, iar sângerea majoră în tractul GI superior duce la diaree prin creșterea motilității.

### ■ REDUCEREA SUPRAFEȚEI DE ABSORBȚIE

De obicei, se produce postintervenție chirurgicală (de exemplu, rezecție excesivă de intestin sau rearanjare) din cauza suprafeței restante de absorbție inadecvată pentru digestia grăsimilor și a carbohidraților, și pentru absorbția fluidelor și a electrolitilor; se produce spontan în cazul fistulelor entero-enterice (în special gastro-colice).

### ■ ANAMNEZĂ

Diareea trebuie deosebită de incontinența de fecale, modificările dimensiunilor scaunului, hemoragia rectală și de scaunele mici, fragmentate, dar normale. Istoricul atent al medicamentelor luate de pacient este esențial. Diareea alterând cu constipația sugerează obstrucție colonică fixă (de exemplu, din cauza unui carcinom) sau sindrom de colon iritabil. O evoluție acută, bruscă, adeseori cu greață, vărsături și febră, este caracteristică pentru infecția bacteriană sau virală, diverticulită, ischemie, enterocolită de iradiere sau diaree indusă de medicamente și poate fi manifestarea inițială a bolii inflamatorii intestinale. Peste 90% dintre bolile diareice acute au etiologie infecțioasă. O evoluție mai lungă (> 4 săptămâni), mai insidioasă sugerează malabsorbția, boala inflamatorie intestinală, tulburări metabolice sau endocrine, insuficiență pancreatică, abuz de laxative, ischemie, neoplasm (status hipersecretor sau obstrucție parțială) sau sindrom de colon iritabil. Enteritele parazitare și unele forme de enterită bacteriană pot, de asemenea, să producă simptome cronice. Scaune urât mirositoare

**TABELUL 46-1 CAUZE INFECȚIOASE DE DIAREE LA PACIENȚII CU SIDA**

Patogeni neoportuniști	Patogeni oportuniști
<i>Shigella</i>	Protozoare
<i>Salmonella</i>	<i>Cryptosporidium</i>
<i>Campylobacter</i>	<i>Isospora belli</i>
<i>Entamoeba histolytica</i>	Microsporidia
<i>Chlamidia</i>	<i>Blastocystis hominis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Virusuri
<i>Treponema pallidum</i> și alte spirochete	Citomegalovirus
<i>Giardia lamblia</i>	Herpes simplex
	Adenovirusuri
	HIV
	Bacterii
	Complexul <i>Mycobacterium avium</i>

sau grase sugerează malabsorbție de grăsimi. Fecalomul poate cauza diaree aparentă deoarece doar lichidele pot depăși obstrucția parțială. Unele cauze infecțioase de diaree se asociază cu un status imunocompromis (Tabelul 46-1).

#### ■ EXAMEN FIZIC

Semnele de deshidratare sunt adesea evidente în diareea acută, severă. Febra și sensibilitatea abdominală sugerează o afecțiune infecțioasă sau inflamatorie, dar sunt adesea absente în enterita virală. Malnutriția sugerează o evoluție cronică. Anumite semne se asociază cu deficiențe specifice secundare malabsorbției (de exemplu, cheiloza cu deficiență de riboflavină sau fier); glosita (cu deficiență de vitamina B<sub>12</sub> și acid folic). Întrebările care trebuie adresate pacienților cu diaree cronică sunt prezentate în Tabelul 46-2.

**TABELUL 46-2 EXAMINAREA FIZICĂ A PACIENȚILOR CU DIAREE CRONICĂ**

1. Pacientul prezintă caracteristici generale care sugerează malabsorbție sau boală inflamatorie a intestinului (BII), de exemplu, anemie, dermatita herpetiformă, edem sau hipocratism digital?
2. Pacientul prezintă caracteristici care sugerează o neuropatie subiacentă sau boală vasculară de colagen la nivelul pupilelor, tegumentelor, mâinilor sau articulațiilor?
3. Este prezentă sensibilitate sau o masă abdominală?
4. Sunt prezente anomalii la nivelul mucoasei rectale, defecte rectale sau alterarea funcționării sfincterului anal?
5. Sunt prezente manifestări mucocutanate ale unei boli sistemice, cum sunt dermatita herpetiformă (boala celiacă), eritemul nodos (colita ulcerativă), înroșirea feței (carcinoid) sau ulcerații orale pentru BII sau boală celiacă?



## ■ EXAMINAREA SCAUNULUI

Coproculturile pentru patogeni bacterieni, examinarea pentru leucocite, evaluarea toxinei *C. difficile* și pentru ouă și paraziți sunt componente importante pentru evaluarea pacienților cu diaree severă, prelungită sau cu sânge. Prezența sângelui (testarea materiilor fecale pentru sângerarea ocultă) sau a leucocitelor (colorația Wright) sugerează inflamația (de exemplu, colita ulcerativă, boala Crohn, infecția sau ischemia). Colorația Gram poate fi diagnostică pentru infecția cu *Staphylococcus*, *Campylobacter* sau *Candida*. Steatoreea (determinată prin colorare cu Sudan III a probei de scaun sau prin analiza cantitativă a grăsimilor în fecale pe 72 de ore) sugerează malabsorbția sau insuficiența pancreatică. Determinarea nivelului de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  în lichidul fecal este utilă pentru deosebirea diareei osmotice de alte tipuri de diaree; diareea osmotică este demonstrată de un gap osmolal  $> 40$ , unde gap-ul osmolal în scaun =  $\text{osmol}_{\text{ser}} - [2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+)_{\text{scaun}}]$ .

## ■ EXAMENE DE LABORATOR

HLG poate evidenția anemia (pierderea de sânge acută sau cronică sau malabsorbție de fier, folat sau vitamina  $\text{B}_{12}$ ), leucocitoză (inflamație), eozinofilie (parazitară, neoplazică și boală inflamatorie intestinală). Nivelul seric al calciului, al albuminei, al fierului, al colesterolului, al acidului folic, al vitaminei  $\text{B}_{12}$ , al vitaminei D și al carotenului, capacitatea serică de legare a fierului și timpul de protrombină pot oferi dovezi ale malabsorbției intestinale sau ale maldigestiei.

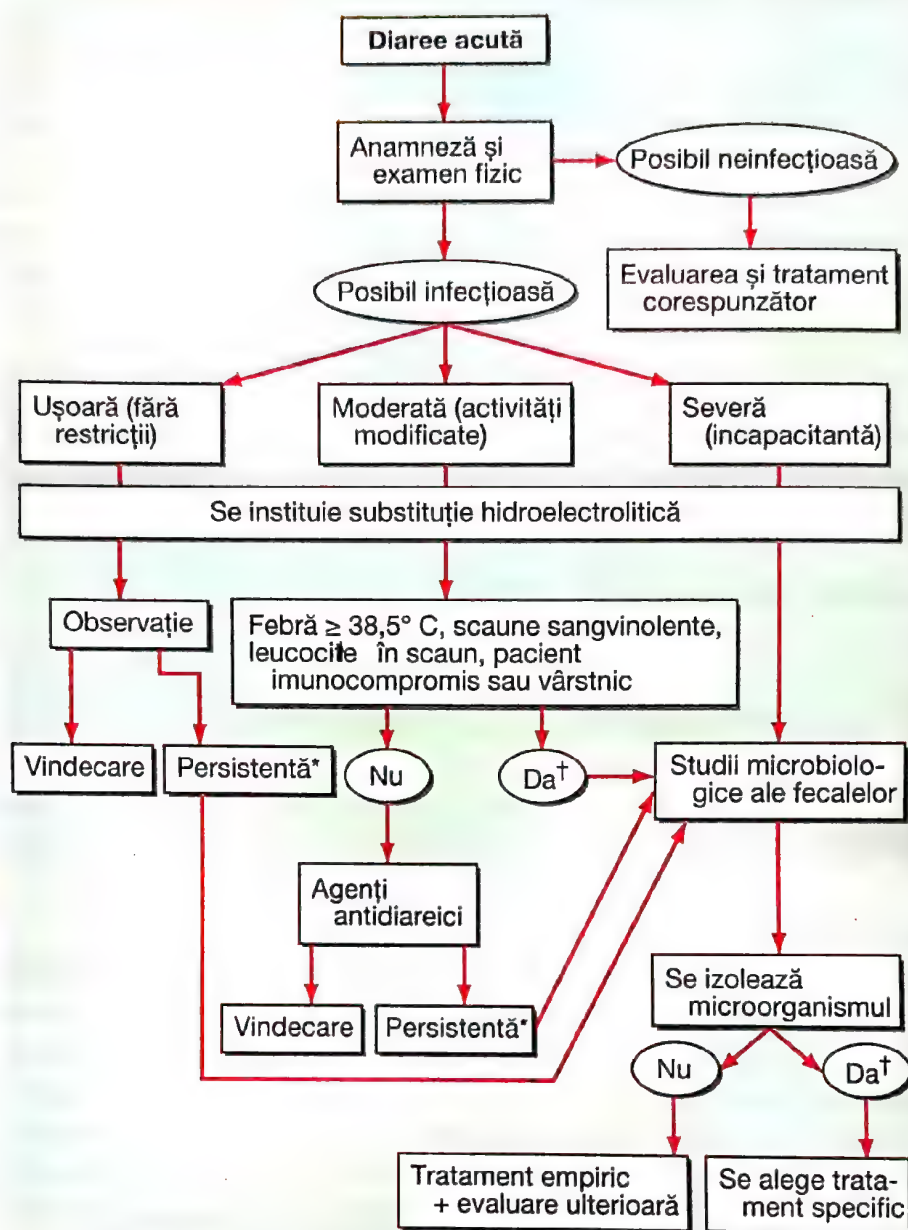
## ■ ALTE STUDII

Testul de absorbție la D-xiloză este un test screening pentru evaluarea capacității de absorbție a intestinului subțire. Studiile specializate includ testul Schilling (malabsorbția vitaminei  $\text{B}_{12}$ ), testul respirator la lactoză  $\text{H}_2$  (malabsorbția carbohidraților), testul cu  $^{14}\text{C}$  xiloză și testul cu lactuloză  $\text{H}_2$  (proliferare bacteriană), testul respirator glicocolic (malabsorbție ileală), testul respirator cu trioleină (malabsorbția grăsimilor) și testele cu bentiromid și secretină (insuficiență pancreatică). Biopsia de intestin subțire este utilă în evaluarea malabsorbției intestinale. Sigmoidoscopia sau colonoscopia cu biopsie este utilă în diagnosticul de colită (în special pseudomembranoasă, ischemică, microscopică), dar nu poate face deosebirea între colita infecțioasă și cea neinfecțioasă (în special idiopatică ulcerativă). Tranzitul baritat poate sugera malabsorbția (haustre îngroșate), boala intestinală inflamatorie (ileita sau colita), tuberculoză (inflamație ileocecală), neoplasm, fistulă intestinală sau tulburări de motilitate.

## TRATAMENT

### Diareea

O abordare a tratamentului bolii diareice acute este prezentată în Fig. 46-1. Tratamentul simptomatic include rehidratare puternică (i.v. sau cu soluții orale cu electroliți-glucoză), substituția de electroliți, agenți de legare a substanțelor osmotice active (de exemplu, kaolin-pectină) și opiacee care scad motilitatea intestinală (de exemplu, loperamid, difenoxilat). Opiaceele sunt contraindicate în bolile infecțioase și inflamatorii care cauzează diaree. O abordare a managementului diareei cronice este prezentată în Fig. 46-2.



**FIGURA 46-1** Algoritm pentru tratamentul diareei acute. Înainte de evaluare, se ia în considerare tratament empiric cu (\*) metronidazol și cu (†) chinolonă.

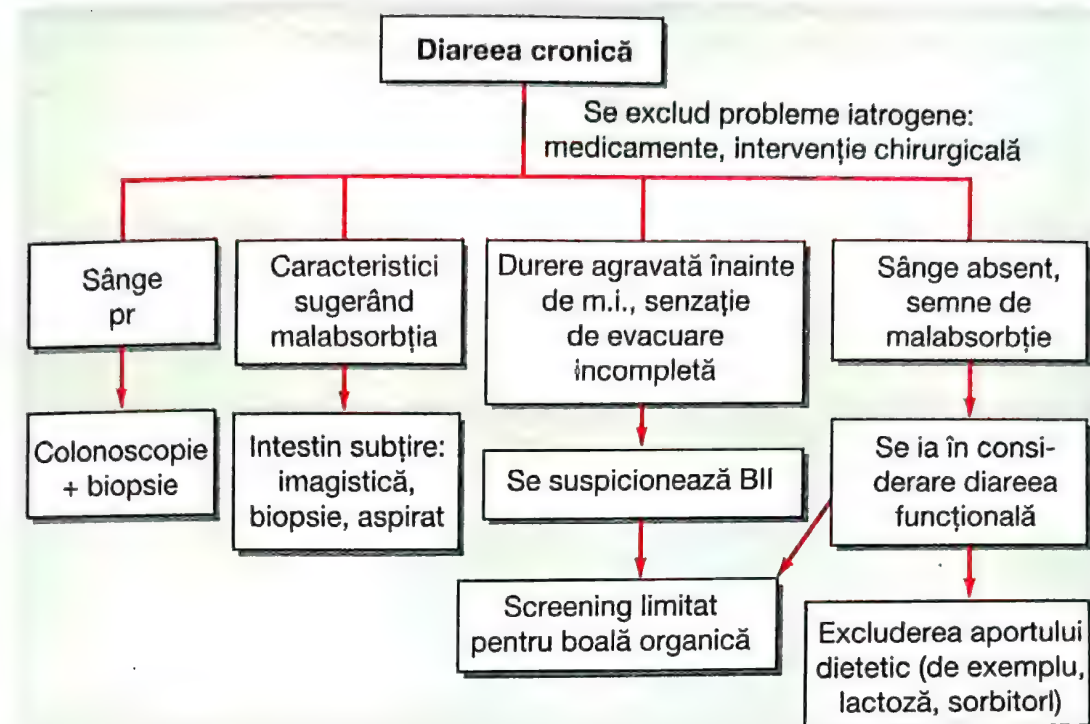
### SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Malabsorbția intestinală a nutrienților ingerate poate produce diaree osmotice, steatoree sau deficiențe specifice (de exemplu, fier, acid folic, vitamina B<sub>12</sub>, A, D, E și K). În **Tabelul 46-3** sunt prezentate cauzele frecvente ale malabsorbției intestinale. Enteropatia cu pierdere de proteine poate fi rezultatul mai multor cauze ale malabsorbției; se asociază cu hipoalbuminemie și poate fi diagnosticată prin măsurarea în scaun a nivelurilor α<sub>1</sub>-antitripsinei sau ale albuminei radiomarcate. Terapia se adresează cauzei subiacente.

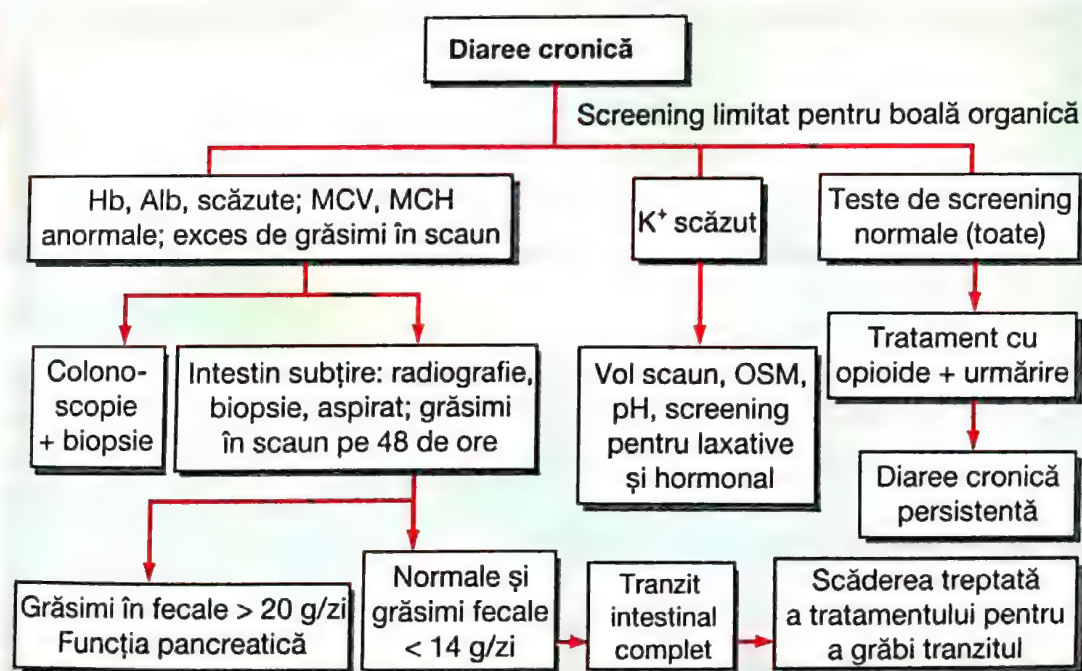
### CONSTIPAȚIA

Constipația este definită ca o scădere a frecvenței scaunelor < 1 pe săptămână sau o dificultate a defecației; poate determina dureri abdominale, distensie și fecalom, cu obstrucție consecutivă sau, rareori, perforație. Constipația este o cauză frecventă și adesea obiectivă. Factorii contributivi includ inactivitatea, dieta săracă în fibre și timp insuficient alocat defecației.





A



B

**FIGURA 46-2** Algoritm pentru tratamentul diareei cronice pe baza simptomelor însoțitoare sau a caracteristicilor (A), sau pe baza unui screening limitat pentru boala organică (B). pr, per recutm; m.i., mișcări intestinale, BII, boală inflamatorie a intestinului; Hb, hemoglobină; Alb, albumină, MCV, volum corpuscular mediu; MCH, hemoglobină corpusculară medie; OSM, osmolaritate. (După M. Camilleri: *Clin Gastrol Hepatol* 2:198, 2004)

## CAUZE SPECIFICE

Alterarea motilității colonice din cauza disfuncției neurologice (diabet zaharat, leziuni ale măduvei spinării, scleroză multiplă, boala Chagas, boala Hinschprung, pseudoobstrucția intestinală cronică idiopatică, megacolonul idiopatic), sclerodermia, medicamente (în special agenți anticolinergici, opiacee, antiacide pe bază

**TABELUL 46-3 CAUZE FRECVENTE ALE MALABSORBȚIEI**

*Digestia inadecvată:* pancreatită cronică, fibroză chistică, carcinom pancreatic.

*Deficiența de săruri biliare:* ciroză, colestază, proliferare bacteriană (sindromul de ansă oarbă, diverticul intestinal, tulburări de hipomotilitate), reabsorbție ileală (resecție, boală Crohn), agenți de legare a sărurilor biliare (colesteriamină, carbonat de calciu, neomicină).

*Obstrucția limfatică:* resecție intestinală masivă, fistulă gastrocolică, bypass jejunoileal.

*Suprafață de absorbție inadecvată:* limfom, boala Whipple, limfangectazie gastrocolică.

*Boli vasculare:* pericardita constrictivă, insuficiență cardiacă dreaptă, insuficiență arterială sau venoasă mezenterică.

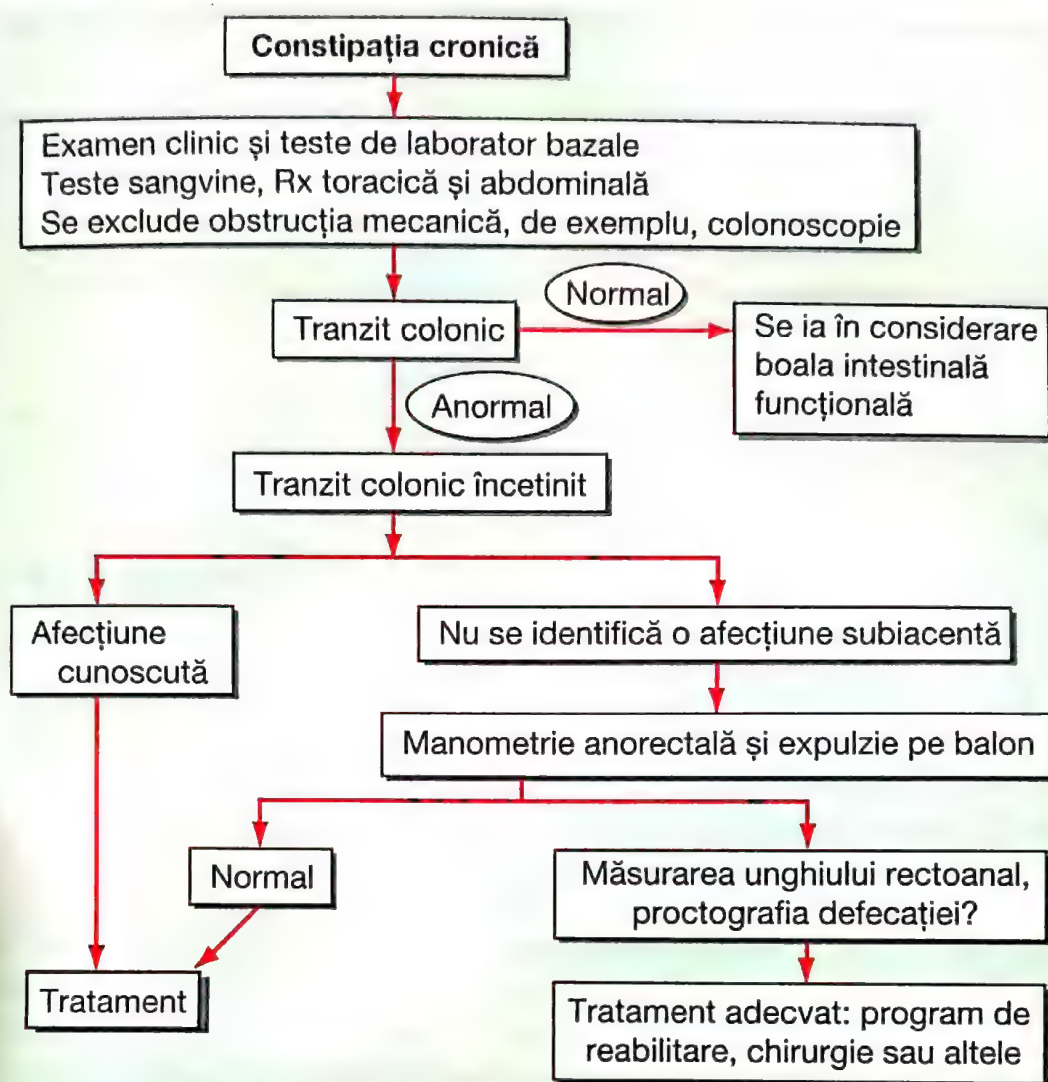
*Boli ale mucoaselor:* infecții (în special *Giardia*, boala Whipple, sprue tropical), boală inflamatorie (boala Crohn), enterita de iradiere, enterita eozinofilică, jejunita ulcerativă, mastocitoza, sprue tropical, boli infiltrative (amiloidoză, scleroderma, limfoamele, sprue colagenos, colita microscopică), anomalii biochimice (enteropatia sensibilă la gluten, deficiență de dezaharidază, hipogamaglobulinemia, abetalipoproteinemia, deficiența de transport al aminoacizilor), boli endocrine (diabet zaharat, hipoparatiroidism, insuficiența suprarenaliană, hipertiroidismul, sindromul Zollinger-Ellison, sindrom carcinoid).

de aluminiu și calciu, blocante ale canalelor de calciu, suplimente cu fier, sucralfat), hipotiroidism, sindromul Cushing, hipokaliemia, hipercalcemia, deshidratarea, cauze mecanice (tumori colorectale, diverticulită, volvulus, hernie, invaginare) și durere anorectală (provocată de fisuri, hemoroizi, abces sau proctită) determină retenție, constipație și fecalom.

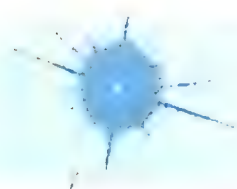
## **TRATAMENT** Constipația

O abordare a tratamentului este prezentată în Fig. 46-3. În absența unei cauze identificabile, tratamentul constipației se bazează pe susținerea pacientului, exerciții fizice, creșterea ingestiei de fibre din dietă, purgative de volum (de exemplu, psyllium) și creșterea aportului de lichide. Tratamentul specific implică îndepărtarea obstrucției intestinale (fecalit, tumoră), oprirea administrării de agenți neesențiali de hipomotilitate (de exemplu, opiacee, antiacide cu aluminiu sau calciu) sau înlocuirea antiacidelor pe bază de aluminiu cu medicamente care conțin magneziu. Pentru ameliorarea simptomelor, se administrează ocazional agenți care conțin magneziu sau alte cataractice. În cazul hipo- sau al dismotilității, sau în prezența opiaceelor, cei mai eficienți sunt agenții osmotici activi (de exemplu, lactuloză orală, soluții de lavaj care conțin polietilen glicol) și uleiuri minerale.





**FIGURA 46-3** Algoritm pentru tratamentul constipației cronice. Rx, radiografie.



Pentru mai multe informații, vezi Camilleri M., Muray J. A.: Diarrhea and Constipation, cap. 40, p. 308; și Binder H. J.: Disorders of Absorption, cap. 294, p. 2460, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 47

### Hemoragia gastrointestinală

#### PREZENTARE

1. **Hematemiza:** reprezintă eliminarea, prin vărsătură de sânge proaspăt sau digerat („în zaț de cafea”), care indică o sângerare proximal de ligamentul Treitz.
2. **Melena:** reprezintă sânge alterat (negru) eliminat în fecale (este nevoie de > 100 mL pentru a apărea melena); indică de obicei hemoragie proximal față de ligamentul Treitz, dar poate fi distal până la nivelul colonului ascendent;

pseudomelena poate fi cauzată de ingestia de fier, bismut, lemn dulce, sfeclă, mure sau cărbune.

3. *Hematochezia*: hemoragie rectală cu sânge roșu-strălucitor sau maro indică de obicei o hemoragie dincolo de ligamentul Treitz, dar poate fi cauzată și de o sângerare rapidă în tractul GI superior ( $> 1\ 000\text{ mL}$ ).
4. *Testul de sânge ocult în fecale pozitiv, cu sau fără deficiență de fier*.
5. *Simptome ale pierderii de sânge*: de exemplu, amețea sau dispnee.

## ■ MODIFICĂRI HEMODINAMICE

Scăderea ortostatică a tensiunii arteriale  $> 10\text{ mmHg}$  indică de obicei o reducere  $> 20\%$  a volumului de sânge ( $\pm$  sincopă, amețea, greață, transpirații, sete).

## ■ ȘOCUL

Tensiunea arterială sistolică  $< 100\text{ mmHg}$  indică de obicei o reducere cu  $< 30\%$  a volumului de sânge ( $\pm$  paloare, răcirea pielii).

## ■ MODIFICĂRI DE LABORATOR

Hematocritul s-ar putea să nu reflecte pierderea sangvină din cauza echilibrării întârziate a lichidului extravascular; ușoară leucocitoză și trombocitoză. În hemoragiile tractului GI superior, nivelul ureei sangvine este crescut.

## ■ SEMNE DE PROGNOSTIC NEFAVORABIL

Vârsta  $> 60$  de ani, boli asociate, coagulopatii, imunosupresie, prezentare în șoc, sângerare recurentă, debutul hemoragiei în timpul internării, hemoragie variceală, semne de hemoragie recentă [de exemplu, „vas vizibil“ în baza ulcerului (vezi mai jos)].

## HEMORAGIA TRACTULUI GI SUPERIOR

### ■ CAUZE

#### Frecvente

Ulcerul peptic (este responsabil pentru aproximativ 50% dintre cazuri), gastropatie [alcool, aspirină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), stres], esofagită, ruptură Mallory-Weiss (ruptură a mucoasei la joncțiunea gastroesofagiană din cauza efortului de vărsătură), varice gastroesofagiene.

#### Rare

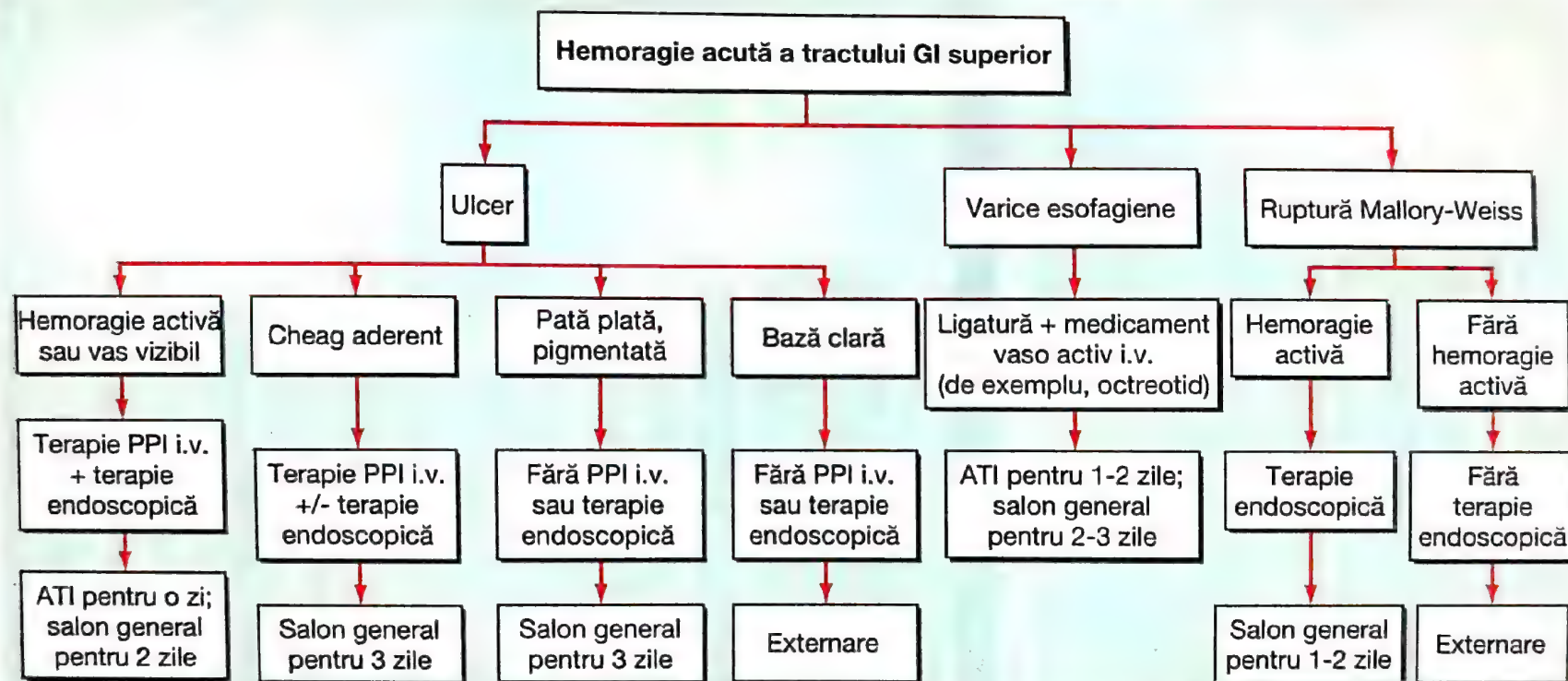
Sânge înghițit (sângerare nazală); neoplasm esofagian, gastric sau intestinal; terapie fibrinolitică și anticoagulantă; gastropatie hipertrofică (boala Ménétrier); anevrism aortic; fistula aortoenterică (de la grefă aortică); leziune Dieulafoy (vas submucos dilatat); vasculită; boli de țesut conjunctiv (pseudo-xantom elastic, sindrom Ehlers-Danlos); discrazii sangvine; neurofibrom; amiloidoză; hemobilie (origine biliară).

## ■ EVALUARE

După resuscitarea hemodinamică (vezi mai jos și Fig. 47-1).

- Anamneză și examinare fizică: medicamente (risc sporit de hemoragii ale tractului GI superior și inferior în cazul administrării de aspirină și AINS), antecedente de ulcer sau de hemoragii, antecedente heredo-colaterale, caracteristici ale cirozei sau ale vasculitei etc. Zgomotele intestinale hiperactive susțin o sursă la nivelul tractului gastrointestinal superior.





**FIGURA 47-1** Algoritm pentru pacienții cu hemoragie acută de tract GI superior. Recomandările făcute pentru nivelul de îngrijire și momentul externării presupun că pacientul este stabilizat, fără hemoragii ulterioare sau alte probleme medicale concomitente. ATI, secția de terapie intensivă; PPI, inhibitor al pompei de protoni.

- Aspirat nazogastric pentru hemoragie macroscopică, dacă sursa (superioară versus inferioară) nu este clară din anamneză; acesta poate fi fals negativ în până la 16% dintre cazuri dacă hemoragia a încetat sau sursa este la nivel duodenal. Testarea aspiratului pentru sânge ocult este lipsită de sens.
- Endoscopie superioară: acuratețe de > 90% dintre cazuri; permite vizualizarea locului hemoragiei și posibilitatea intervenției terapeutice; obligatorie pentru suspiciunea de varice, fistule aortoenterice, permite identificarea unui „vas vizibil” (o arteră proeminentă în craterul ulcerului), care indică risc ridicat (aproximativ 50%) de resângere.
- Examen baritat al intestinului superior: acuratețe de aproximativ 80% în identificarea unei leziuni, deși nu poate confirma sursa hemoragiei; este o alternativă acceptabilă la endoscopie pentru hemoragia de nivel redus rezolvată sau cronică.
- Arteriografie mezenterică selectivă: atunci când hemoragia intensă exclude posibilitatea identificării sursei prin endoscopie.
- Scanarea cu radioizotopi (de exemplu, eritrocite sau albumină marcate cu  $^{99}\text{Tc}$ ) folosită în principal ca test de screening pentru a confirma hemoragia este suficient de rapidă pentru ca arteriografie să aibă valoare sau atunci când hemoragia este intermitentă și nu are o origine clară.

## HEMORAGII DE TRACT GI INFERIOR

### CAUZE

Cauzele hemoragiei de tract GI inferior sunt: leziuni anale (hemoroizi, fisuri), traumatisme rectale, proctită, colită (colită ulcerativă, boala Crohn, colită infecțioasă, colită ischemică, radiații), polipi colonici, carcinom colonic, angiodisplazie (ectazie vasculară), diverticuloză, invaginație, ulcer solitar, discazii sangvine, vasculită, boli de țesut conjunctiv, neurofibrom, amiloidoză, tratament anticoagulant.

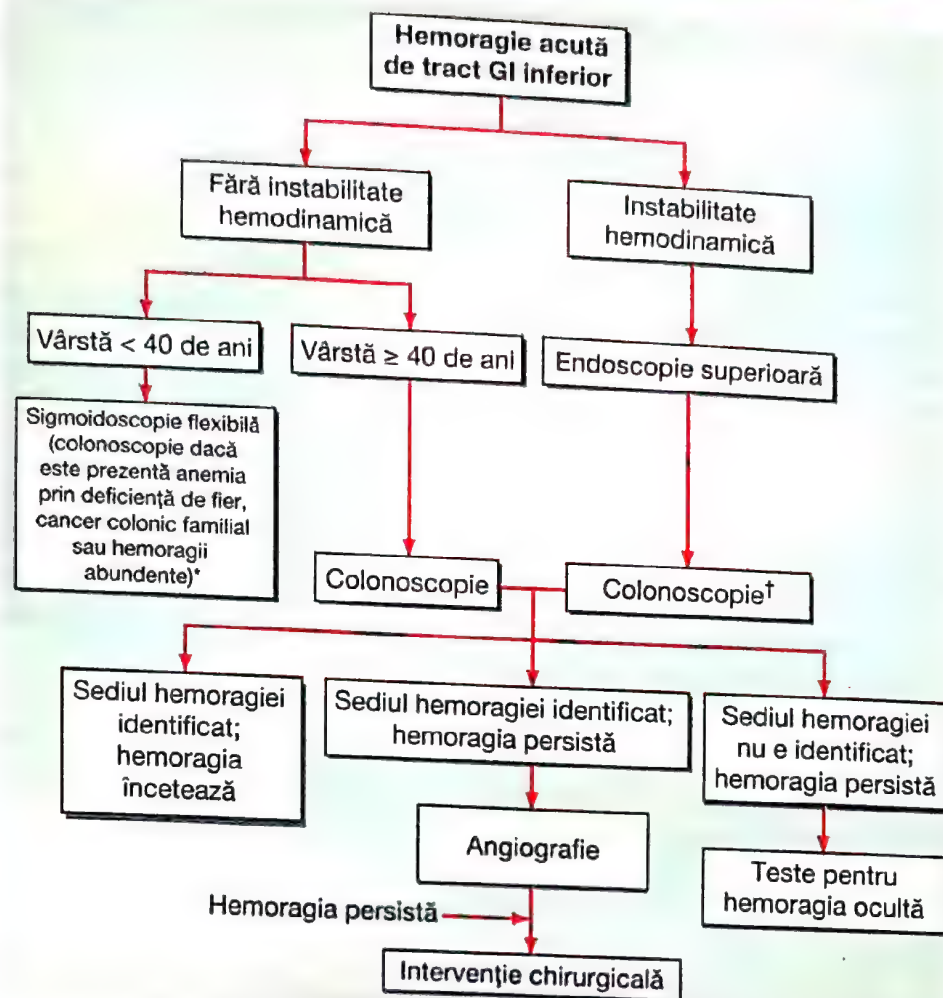
### EVALUARE (VEZI MAI JOS ȘI FIG. 47-2)

- Anamneză și examen fizic.
- În prezența modificărilor hemodinamice, se efectuează o endoscopie de tract GI superior, urmată de colonoscopie. În absența modificărilor hemodinamice, se efectuează o anoscopie și fie o sigmoidoscopie cu tub flexibil, fie o colonoscopie: se exclud astfel hemoroizii, fisurile, ulcerul, proctita, neoplasmul.
- Colonoscopie: deseori testul de elecție, dar se poate dovedi imposibil dacă hemoragia este masivă.
- Clisma cu bariu: nu are rol în hemoragia activă.
- Arteriografia: atunci când hemoragia este severă (o viteză a hemoragiei > 0,5 mL/minut; s-ar putea să fie necesară scanarea cu radioizotopi, ca mai sus; evidențiază locul hemoragiei sau vasculatura anormală.
- Explorare chirurgicală (ultima măsură).

### HEMORAGII CU ORIGINE OBSCURĂ

Frecvent, sursa hemoragiei este intestinul subțire. Se ia în considerare enterocliza intestinului subțire (radiografie cu bariu via intubare perorală a intestinului subțire), testul Meckel, enteroscopie (endoscopia intestinului subțire) sau laparotomie exploratorie cu enteroscopie intraoperatorie.





**FIGURA 47-2** Algoritm pentru pacienții cu hemoragie acută de tract GI inferior.

\* Unii specialiști recomandă colonoscopia pentru hemoragie rectală de oricare grad la pacienții < 40 de ani.

† Dacă hemoragia masivă nu permite efectuarea lavajului colonic, se efectuează angiografie.

## TRATAMENT

### Hemoragie de tract GI superior și inferior

- Acces venos cu calibru mare (14-18); linie venoasă centrală pentru hemoragii majore și pacienți cu boli cardiace; se monitorizează semnele vitale, diureza, Ht (scăderea s-ar putea să aibă o întârziere). Lavajul gastric nu are beneficii documentate, dar eliberează stomacul înainte de endoscopie. Soluția salină înghețată poate liza cheagurile; apa de robinet la temperatura camerei s-ar putea să fie preferată. Ar putea fi necesară intubarea pentru a proteja căile aeriene.
- Transfuzie de sânge izogrup (6 unități pentru o hemoragie semnificativă).
- Atunci când sângerarea este masivă echipa chirurgicală trebuie să fie pregătită în orice moment să intervină.
- Susținerea presiunii sângelui cu lichide izotone (soluție salină); albumină și plasmă proaspătă înghețată la pacienții cu ciroză; concentrat de eritrocite, dacă este disponibil (sânge integral dacă hemoragia este masivă); se menține Ht > 25-30. Plasmă proaspătă înghețată și vitamina K (10 mg s.c. sau i.v.) la pacienții cirofici cu coagulopatie.

- Calciu i.v. (de exemplu, până la 10-20 mL 10% calciu gluconat i.v. în 10-15 minute) dacă valoarea calciului seric scade (din cauza transfuziei de sânge citrat). Terapia empirică medicamentoasă (antiacide, blocante de receptori  $H_2$ , omeprazol) nu are beneficii dovedite.
- Măsurile specifice: *varice*: octreotid (în bolus 50 µg; perfuzie cu 50 µg/oră timp de 2-5 zile), tamponament Sengstaken-Blakemore, scleroza endoscopică sau ligatura în bandă; propranololul sau nadololul în doze suficiente pentru a produce blocada beta reduc riscul de hemoragii variceale recurente sau inițiale (nu se folosesc în cazul hemoragiilor acute) (Cap. 166); *ulcer cu vas vizibil sau hemoragie activă*: coagulare endoscopică bipolară, cu sondă încălzită sau cu laser, sau injecție cu epinefrină; *gastrită*: embolizare sau perfuzie cu vasopresină la nivelul arterei gastrice stângi; *teliectazii GI*: etinilestradiol/noretisteron (0,05/1,0 mg p.o./zi) ar putea preveni hemoragiile recurente, în special la pacienții cu insuficiență renală cronică; *diverticuloză*: arteriografie mezenterică cu vasopresină intraarterială; *angiodisplazie*: coagulare colonoscopică bipolară sau cu laser, poate regresa dacă se înlocuiește valva aortică stenotică.
- Indicații pentru intervenții chirurgicale de urgență: hemoragii necontrolate sau prelungite, hemoragii recurente severe, fistulă aorto-enterică. Pentru hemoragii variceale refractare se ia în considerare șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (ŞPIT)

Pentru mai multe informații, vezi Laine L.: Gastrointestinal Bleeding, cap. 41, p. 320, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 48

### Icterul și evaluarea funcției hepatice

#### ■ ICTERUL

##### Definiție

Icterul se caracterizează prin pigmentarea galbenă a pielii, cauzată de creșterea bilirubinei serice; deseori este mai ușor de observat la nivelul sclerelor. Icterul sclerelor devine evident clinic la o valoare a bilirubinei serice  $\geq 51$  µmol/L ( $\geq 3$  mg/dL); colorarea galbenă a pielii apare, de asemenea, și la valori serice mari de carotene, dar în aceste cazuri sclerele nu se colorează.

##### Metabolismul bilirubinei

Bilirubina este produsul principal al descompunerii hemoglobinei eliberate din eritrocitele îmbătrânite. Inițial, aceasta este legată de albumină, transportată la ficat, transformată într-o formă solubilă în apă (glucuronid) de către glucuronozil-transferază, excretată prin bilă și convertită în urobilinogen în colon.



Urobilinogenul este în mare parte excretat prin materiile fecale; o mică parte este reabsorbită și excretată prin rinichi. Bilirubina poate fi filtrată de rinichi doar în forma sa conjugată (măsurată ca fracțiune „directă”); astfel, creșterea nivelului de bilirubină serică *directă* este asociată cu bilirubinuria. Creșterea producției și a excreției de bilirubină (chiar și fără hiperbilirubinemie, așa cum se întâmplă în hemoliză) determină valori ridicate de urobilinogen urinar.

### Etiologie

Hiperbilirubinemia apare ca rezultat al (1) supraproducției; (2) afectării recaptării, a conjugării sau a excreției bilirubinei; (3) regurgitării bilirubinei neconjugate sau conjugate din hepatocitele afectate sau canalele biliare lezate (Tabelul 48-1).

## TABELUL 48-1 CAUZELE HIPERBILIRUBINEMIEI IZOLATE

### I. Hiperbilirubinemia indirectă

#### A. Afecțiuni hemolitice

##### 1. Ereditare

- a. Sferocitoză, eliptocitoză
- b. Deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază și piruvat kinaza
- c. Siclemie

##### 2. Dobândite

- a. Anemii hemolitice microangiopatice
- b. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- c. Anemie cu celule cu pineni (acantocite)
- d. Hemoliză imună
- e. Infestații parazitare
  - i. Malarie
  - ii. Babesioză

#### B. Eritropoieză inefficientă

1. Deficiență de cobalamină, folat, severă de fier și talasemie

#### C. Medicamente

1. Rifampicină, probenecid, ribavirină

#### D. Afecțiuni ereditare

1. Sindrom Crigler-Najjar de tipul I și II
2. Sindrom Gilbert

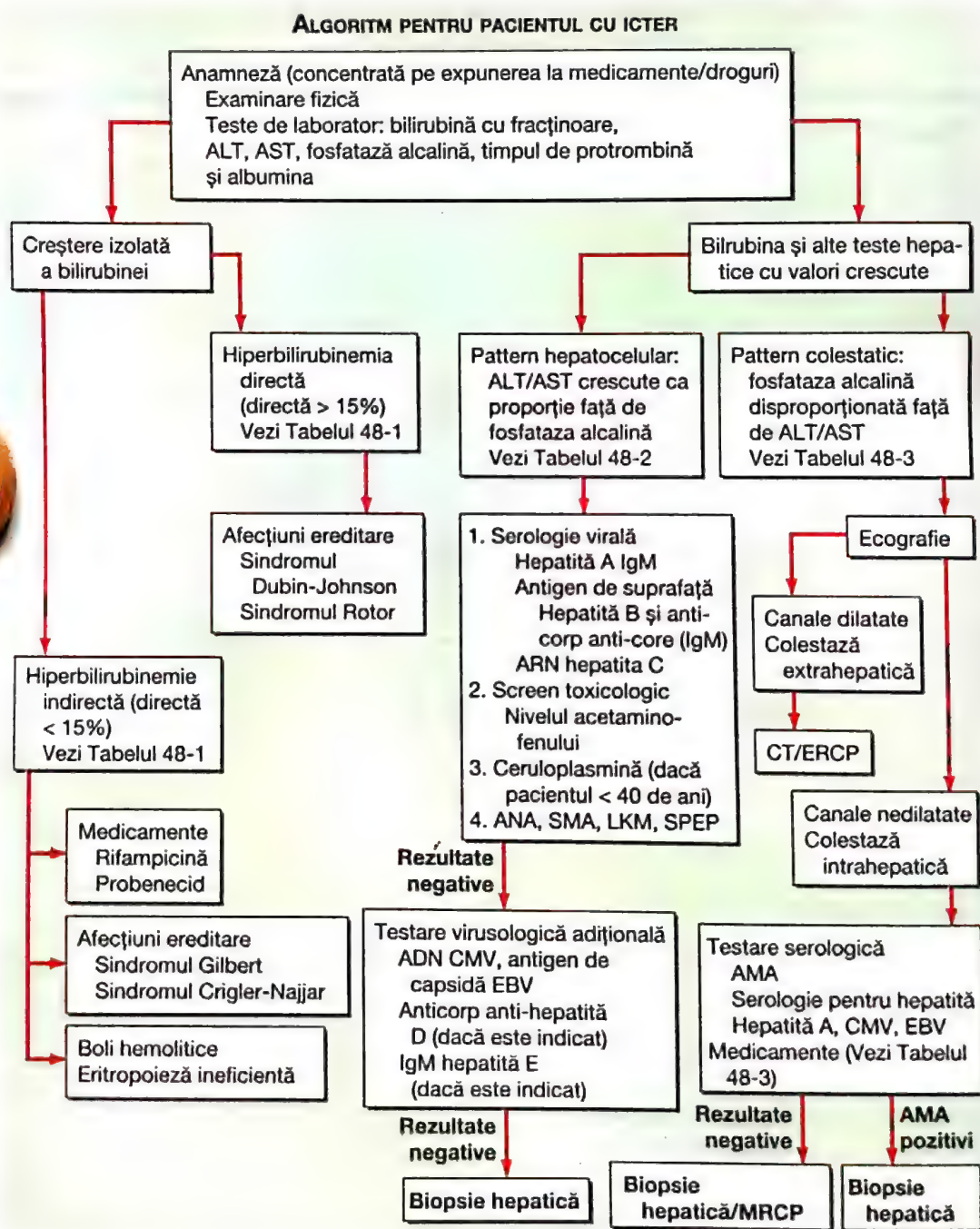
### II. Hiperbilirubinemie directă

#### A. Afecțiuni ereditare

1. Sindromul Dubin-Johnson
2. Sindromul Rotor

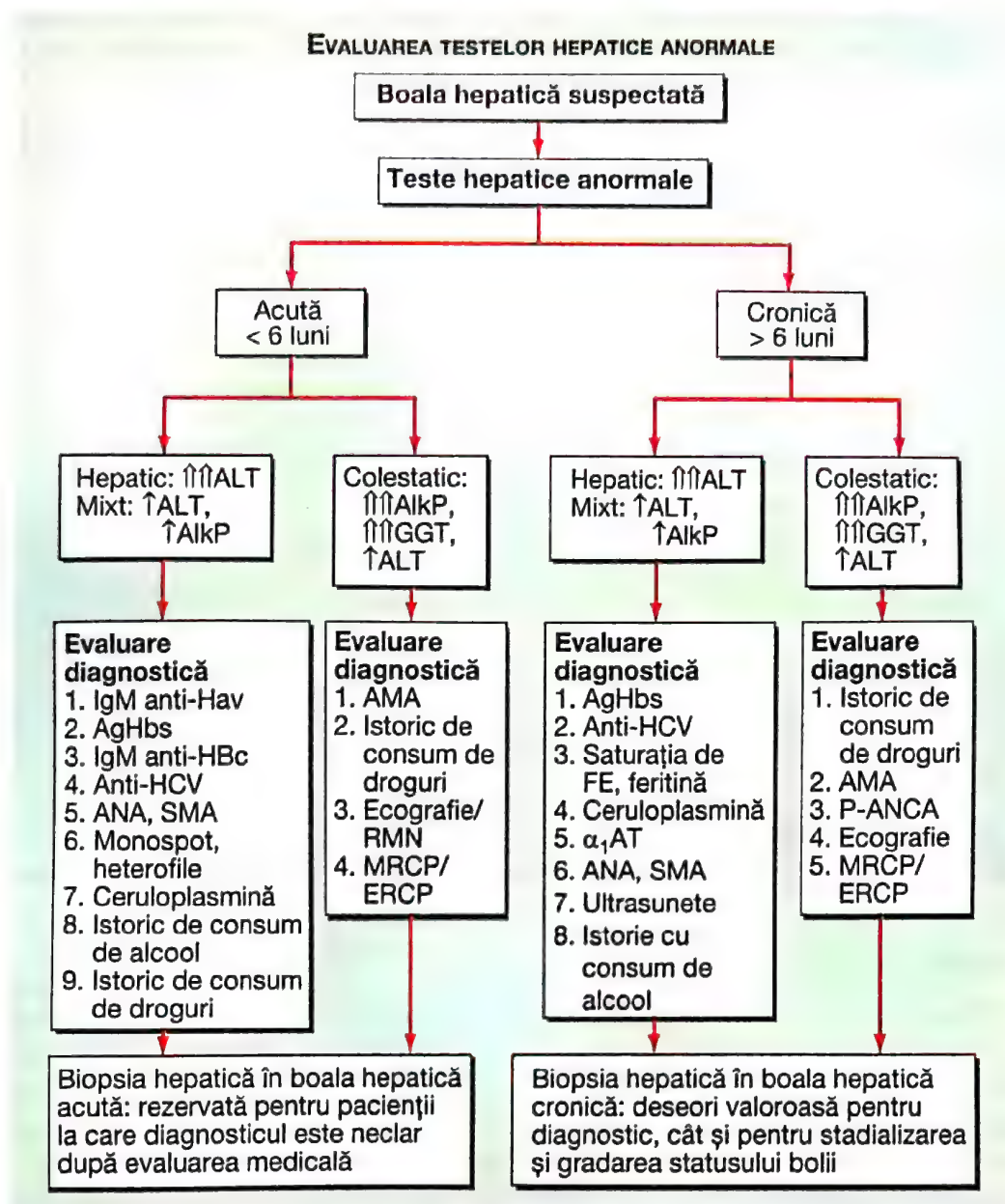
## Evaluare

Prima sarcină în evaluarea pacientului cu icter este de a determina dacă (1) hiperbilirubinemia este conjugată sau neconjugată și (2) dacă alte teste biochimice ale ficatului sunt anormale (Vezi Fig. 48-1 și 48-2, Tabelele 48-2 și 48-3). Examinarea clinică inițială include anamneza (în special durata icterului, pruritul, durerea asociată, factorii de risc pentru afecțiuni transmise parenteral, medicamente, consumul de etanol, istoria recentă a călătoriilor, intervenții chirurgicale, sarcină, prezența oricăror simptome secundare), examinarea fizică (hepatomegalie, sensibilitate în hipocondrul drept, veziculă biliară palpabilă, splenomegalie, ginecomastie, atrofie testiculară, alte semne ale bolii hepatice cronice), teste de sânge pentru funcția hepatică (vezi mai jos) și hemoleucogramă completă.



**FIGURA 48-1** Evaluarea pacientului cu icter. ALT, alaninaminotransferază, AMA, anticorpi antimitocondriali; ANA, anticorpi antinucleari; AST, aspartat aminotransferază, CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr, LKM anticorpi microzomal ficat-rinichi; MRCP, colangiopancreatografie cu rezonanță magnetică; SMA, anticorpi anti-mușchi netezi; SPEP, electrofoză serică a proteinelor.





**FIGURA 48-2** Algoritm pentru evaluarea testelor hepatice anormale.

### Sindromul Gilbert

Se caracterizează prin afectarea conjugării bilirubinei din cauza reducerii activității bilirubin-UDP-glocuronozil-transferazei. Are ca rezultat o hiperbilirubinemie neconjugată ușoară, aproape întotdeauna  $< 103 \mu\text{mol/L}$  ( $< 6 \mu\text{g/dL}$ ). Afectează 3-7% din populație; bărbați/femei 2-7:1.

### TESTELE DE SÂNGE PENTRU FUNCȚIA HEPATICĂ

Sunt folosite pentru a identifica prezența bolii hepatice (Fig. 48-2), pentru a diferenția diferitele tipuri de boală hepatică (Tabelul 48-4), pentru a evalua extinderea unei leziuni hepatice deja cunoscute și pentru urmărirea răspunsului la tratament.

### Bilirubina

Oferă indicații despre recaptarea hepatică, funcțiile metabolice (conjugare) și extretoare; diferențierea fracției conjugate (directă) de cea neconjugată prin teste chimice (Tabelul 48-1).

**TABELUL 48-2 AFECȚIUNI HEPATOCELULARE CARE AR PUTEA PRODUCE ICTER**

**Hepatita virală**

Hepatita A, B, C, D și E

Virusul Epstein-Barr

Citomegalovirusul

Herpes simplex

**Alcool**

**Toxicitatea medicamentelor**

Previzibilă, dependentă de doză (de exemplu, acetaminofen)

Imprevizibilă, idiosincrazică (de exemplu, izoniazidă)

**Toxine din mediul înconjurător**

Clorură de vinil

Ceaiul de Jamaica – alcaloizi pirolizidinici

Kava Kava

Ciuperci sălbatice – *Amanita phalloides* sau *A. verna*

**Boala Wilson**

**Hepatită autoimună**

**Aminotransferazele (transaminazele)**

Sunt reprezentate de aspartat aminotransferază (AST; SGOT) și alanin aminotransferază (ALT; SGPT); sunt indicatori sensibili ai leziunilor celulelor hepatice; cea mai mare creștere a acestora este întâlnită în necroza hepatocelulară (de exemplu, hepatită virală, leziuni hepatice toxice sau ischemice, obstrucție acută a venei hepatice), ocazional cu obstrucția biliară bruscă, completă (de exemplu, din cauza unui calcul); anomalii moderate în bolile colestatice, cirotice și infiltrative; există o slabă corelare între gradul leziunii hepatice și nivelul aminotransferazelor; ALT este mai specifică pentru măsurarea leziunilor hepatice deoarece AST se găsește și în mușchii striati sau alte organe; leziunile hepatice induse de etanol produc de obicei o creștere modestă a valorilor transaminazelor, mai proeminentă a AST față de ALT.

**Fosfataza alcalină (FA)**

Este un indicator sensibil al colestazei, al obstrucției biliare (enzima crește mai rapid decât bilirubina serică) și al infiltrației hepatice; nivelul FA crește ușor în alte forme de boli hepatice; are specificitate limitată din cauza distribuției tisulare largi; nivelul FA prezintă creșteri în copilăria normală, sarcină și boli osoase; izoenzimele specifice pentru țesuturi pot fi diferențiate prin fracționare sau prin diferențele în stabilitatea la căldură (activitatea enzimatică hepatică este stabilă în condiții în care activitatea enzimatică osoasă este distrusă).

**5'-Nucleotidaza (5'-NT)**

Pattern-ul creșterii nivelului 5'-HT în boala hepato-biliară este similar cu fosfataza alcalină; are o specificitate mai mare pentru afecțiunile hepatice; este folosită pentru a determina dacă ficatul sursa creșterii fosfatazei alcaline serice,



**TABELUL 48-3 AFECȚIUNI COLESTATICE CARE AR PUTEA PRODUCE ICTER****I. Intrahepatice****A. Hepatită virală**

1. Hepatită colestatică fibrozantă – hepatita B și C
2. Hepatita A, virusul Epstein-Barr, citomegalovirus

**B. Hepatită alcolică****C. Toxicitatea medicamentoasă**

1. Colestază pură – steroizi anabolici și contraceptivi
2. Hepatită colestatică – clorpromazină, estolat de eritromicină
3. Colestază cronică – clorpromazină și proclorperazină

**D. Ciroză biliară primitivă****E. Colangită sclerozantă primitivă****F. Ductopenie**

1. Respingerea cronică a transplantelor hepatice
2. Sarcoidoză
3. Droguri

**G. Ereditare**

1. Colestază intrahepatică familială progresivă
2. Colestază recurentă benignă

**H. Colestaza din sarcină****I. Nutriție parenterală totală****J. Septicemie nonhepatobiliară****K. Colestază postoperatorie benignă****L. Sindrom paraneoplazic****M. Boli venooculzive****N. Boala grefă-contra-gazdă****O. Boli infiltrative**

1. TB
2. Limfom
3. Amiloidoză

**II. Extrahepatice****A. Maligne**

1. Colangiocarcinom
2. Cancer pancreatic
3. Cancer de veziculă biliară
4. Cancer ampular
5. Implicare malignă a ganglionilor limfatici ai venei porte

*(continuare pe pagina următoare)*

**TABELUL 48-3 AFECȚIUNI COLESTATICE CARE AR PUTEA PRODUCE ICTER (CONTINUARE)****B. Benigne**

1. Coledocolitiază
2. Structuri biliare postoperatorii
3. Colangită sclerozantă primară
4. Pancreatită cronică
5. Colangiopatie asociată-SIDA
6. Sindromul Mirizzi
7. Boli parazitare (ascariază)

în special la copii, femei gravide, pacienți cu o posibilă afecțiune osoasă concomitentă.

 **$\gamma$ -glutamyltranspeptidaza (GGT)**

Se corelează cu activitatea fosfatazei alcaline serice. Creșterea este mai puțin specifică pentru colestază decât fosfataza alcalină sau 5'-NT).

**TABELUL 48-4 TESTELE HEPATICE ÎN AFECȚIUNILE HEPATOBILIARE**

Tipuri de afecțiune	Bilirubina	Aminotransferazele
Hemoliză/sindromul Gilbert	Normal la 86 $\mu$ mol/L (5 mg/dL) 85% din cauza fracțiilor indirecte Fără bilirubinurie	Normale
Necroză hepatocelulară acută (hepatită virală și medicamentoasă, hepatotoxine, insuficiență cardiacă acută)	Ambele fracții pot fi crescute Vârful urmează de obicei aminotransferazele Bilirubinurie	Crescute, frecvent > 500 UI ALT > AST
Afecțiuni hepatocelulare cronice	Ambele fracții pot fi crescute Bilirubinurie	Crescute, dar de obicei < 300 UI
Hepatita alcoolică	Ambele fracții pot fi crescute	AST:ALT > 2 sugerează hepatită alcoolică
Ciroza	Bilirubinurie	sau ciroză
Colestază intra- și extra-hepatică	Ambele fracții pot fi crescute	Valori normale până la moderat crescute
Icter obstructiv	Bilirubinurie	Rareori > 500 UI
Boli infiltrative (tumori, granulome); obstrucție parțială a canalelor biliare	De obicei normală	Normale spre ușor crescute



**TABELUL 48-4 TESTELE HEPATICE ÎN AFECȚIUNILE HEPATOBILIARE (CONTINUARE)**

Fosfataza alcalină	Albumina	Timpul de protrombină
Normală	Normală	Normal
Normal până la < 3 ori valori normale	Normală	De obicei normal. Dacă > 5 x deasupra valorii de control și necorectat de administrarea parenterală de vitamina K, sugerează un prognostic nefavorabil
Normal până la < 3 ori valori normale	Deseori redusă	Deseori prelungit Nu poate fi corectat cu administrarea parenterală de vitamina K
Normal până la < 3 ori valori normale	Deseori redusă	Deseori prelungit Nu se corectează cu administrarea vitaminei K parenteral
Ridicat deseori > 4 ori valori normale	Normală, dacă nu este cronică	Normal Dacă este prelungit, se va corecta cu administrarea de vitamină K
Ridicat deseori > 4 ori valori normale	Normală	Normal
Fracționat, sau originea hepatică confirmată cu 5' nucleotidaza sau gama-glutamil transpeptidaza		

**Factorii de coagulare (vezi și Cap. 70)**

Se evaluează activitatea factorilor de coagulare; prelungirea se produce din cauza deficienței sau inactivității factorilor de coagulare; toți factorii de coagulare cu excepția factorului VIII sunt sintetizați în ficat, iar deficiențele pot apărea rapid în urma unei afecțiuni hepatice extinse așa cum se întâmplă în hepatită, leziuni toxice sau ciroză; este singura măsurătoare foarte rapidă a funcției de sinteză hepatică. Evaluarea factorilor de coagulare este utilă în diagnosticul și prognosticul bolii hepatice acute. Factorii de coagulare II, VII, IX, X funcționează doar în prezența vitaminei K (liposolubilă); prelungirea TP din cauza malabsorbției grăsimilor se diferențiază de boală hepatică prin răspunsul rapid și complet la substituția vitaminei K.

**Albumina**

Reducerea nivelului seric al albuminei apare ca rezultat al scăderii sintezei hepatice (boala hepatică cronică sau malnutriție prelungită) sau al pierderii excesive prin urină și fecale; este un indicator nu foarte sensibil al disfuncției hepatice acute, deoarece timpul de înjumătățire seric este de 2-3 săptămâni; la pacienții cu boală hepatică cronică, gradul hipoalbuminemiei se corelează cu severitatea disfuncției hepatice.

**Globulină**

Hiperglobulinemie policlonală minoră apare adeseori în bolile hepatice cronice; valori crescute marcante se regăsesc frecvent în hepatita activă cronică autoimună.

## Amoniacul

Valori crescute în sânge apar ca rezultat al deficienței căilor hepatice de detoxifiere și a șuntării porto-sistemice, așa cum se întâmplă în hepatita fulminantă, expunerea la hepatotoxine și hipertensiunea portală severă (de exemplu, în ciroză); creșterea amoniacului din sânge nu se corelează bine cu funcția hepatică, cu prezența sau gradul encefalopatiei acute.

## ■ PROCEDURILE DE IMAGISTICĂ HEPATOBILIARĂ

### Ultrasonografia (US)

Este o examinare rapidă, neinvazivă a structurilor abdominale, nu există expunere la radiații, costul este relativ redus, iar echipamentul este portabil; imaginea și interpretarea depind mult de experiența examinatorului; este în special folosită pentru detectarea dilatației canalelor biliare și a calculilor biliari (> 95%); este mult mai puțin sensibilă pentru detectarea calculilor intra-ductali (aproximativ 60%); este cea mai sensibilă modalitate de detectare a ascitei; moderat sensibilă pentru detectarea maselor hepatice, dar excelentă pentru diferențierea structurilor solide de cele chistice; de asemenea, este utilă în direcționarea acului în biopsiile leziunilor suspecte. US-Doppler este folosită pentru determinarea permeabilității și a fluxului sangvin în venele porte și hepatice, și la nivelul șunturilor porto-sistemice; imagistica este îmbunătățită prin prezența ascitei, dar este puternic afectată de prezența gazului intestinal; endoscopia cu US este mai puțin afectată de către gazul din colon și este sensibilă pentru determinarea profunzimii invaziei tumorale prin peretele intestinului.

### CT

CT este utilă în special pentru detectarea, diferențierea și direcționarea biopsiilor percutanate pe ac a maselor abdominale, a chisturilor și a limfadenopatiei. CT este îmbunătățită prin folosirea unei substanțe de contrast intestinal și nu este afectată de gazul intestinal; uneori, este mai puțin sensibilă decât US în detectarea calculilor biliari, dar mai sensibilă pentru coledocolitiază; este utilă în diferențierea între anumite forme de boală hepatică difuză (de exemplu, infiltrarea grăsoasă, supraîncărcarea cu fier).

### RMN

RMN-ul este mai sensibil în identificarea maselor și a chisturilor hepatice; permite diferențierea cu ușurință a hemangioamelor de alte tumori hepatice; cea mai precisă metodă noninvazivă de evaluare a permeabilității hepatice și a venei porte, invadării tumorale a vaselor; folosită pentru monitorizarea depunerilor de fier sau cupru în ficat (de exemplu, în hemocromatoză, boala Wilson). Colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (MRCP) poate fi folosită pentru vizualizarea capului pancreasului și a căilor pancreatice și biliare.

### Scanarea cu radionuclizi

Folosind diferiți compuși radioactivi, diferitele metode de scanare permit evaluarea precisă a excrețiilor biliare (scanări HIDA, PIPIDA, DISIDA); a modificărilor parenchimatose (scanarea ficatului/a splinei cu coloid technetium sulf) și a anumitor procese inflamatorii și neoplazice (scanarea cu galium); HIDA și scanările înrudite sunt în special folosite pentru evaluarea permeabilității căilor biliare și excluderea colecistitei acute în situații unde US nu poate stabili diagnosticul; CT-ul, RMN-ul și scanările cu coloizi au sensibilitate similară pentru detectarea tumorilor hepatice și a metastazelor; CT și combinația de scanări cu coloizi ale ficatului și ale plămânilor sunt sensibile pentru detectarea abceselor subfrenice (suprahepatice).



## Colangiografia

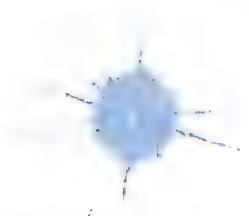
Colangiografia este mai sensibilă modalitate de detectare a calculilor căilor biliare, a tumorilor biliare, a colangitei sclerotice, a chisturilor coledocului, a fistulelor și a scurgerilor de bilă din căile biliare; poate fi realizată fie endoscopic (transampular), fie transcutanat (transhepatic); permite plasarea cateterului de drenaj biliar și dilatația de strictură; ruta endoscopică (ERCP) permite evaluarea manometrică a sfincterului lui Oddi, sfincterotomie și extragerea calculilor.

## Angiografia

Este cea mai exactă metodă de determinare a presiunii portale și a evaluării permeabilității și a direcției fluxului în venele portale și hepatice; extrem de sensibilă pentru detectarea leziunilor vasculare de dimensiuni reduse și a tumorilor hepatice (de exemplu, carcinom hepatocelular primar); „standardul de aur” pentru diferențierea hemangioamelor de tumori solide cea mai precisă metodă de studiere a anatomiei vasculare în pregătirea pentru o chirurgie hepatobiliară complicată (de exemplu, șuntul porto-sistemic, reconstrucția biliară) și determinarea rezecției tumorilor hepatobiliare și pancreatice. Informații anatomice similare (dar nu presiunea intravasculară) pot fi obținute prin tehnici neinvazive bazate pe CT și RMN.

## Biopsia hepatică percutanată

Este cea mai precisă în bolile ce provoacă modificări difuze în masa hepatică; este posibil să existe erori de prelevare a probelor în afecțiunile infiltrative focale cum ar fi metastazele; nu ar trebui să fie procedura inițială în diagnosticarea colestaziei.



Pentru mai multe informații, vezi Pratt D. S., Kaplan M. M.; Jaundice, cap. 42, p. 324, Ghany M., Hoofnagle J. H.: Approach to the Patient With Liver Disease, cap. 301, p. 2520; și Pratt D. S., Kaplan M.M.: Evaluation of Liver Function, cap. 302, p. 2527 în HPIM-18.

# CAPITOLUL 49

## Ascita



### DEFINIȚIE

Ascita reprezintă acumularea de lichid în cavitatea peritoneală. Cantități mici pot fi asimptomatice; cantități crescute provoacă distensie abdominală și disconfort, anorexie, greață, senzație de sațietate timpurie, pirozis, durere în flanc și probleme respiratorii.

### DETECTARE

#### Examinare fizică

La examinarea fizică se evidențiază: flancuri proeminente, semnul valului, matitate migratorie, „semnul bălții” (lichidul poate fi detectat prin percuție abdominală cu pacientul sprijinit pe mâini și genunchi). Se poate asocia cu

edemul penian sau scrotal, hernia ombilicală sau inghinală, revărsat pleural. Evaluarea trebuie să includă examinare rectal, pelviană, a ficatului și a splinei. Eritemul palmar și angioamele stelate sugerează o ciroză subiacentă. Prezența unui nodul periombilical (*nodulul maicii Mary Joseph*) sugerează o metastază de la o tumoră intestinală sau pelviană.

### Ecografie/CT

Sunt examinări foarte sensibile; permit diferențierea între o masă lichidă și una chistică.

### EVALUARE

Paracenteza diagnostică (50-100 mL) este esențială. Evaluarea de rutină include examinarea macroscopică, conținutul proteic, albumina, glucoza, numărătoarea diferențială a celulelor, colorații Gram și pentru germeni acido-alcoolo-rezistenți, culturi, examen citologic; în anumite cazuri se verifică amilaza, LDH, trigliceridele, culturi pentru tuberculoză (TBC). Rareori, s-ar putea să fie nevoie de laparoscopie sau chiar laparotomie exploratorie. În cazul ascitei din ICC (de exemplu, pericardită constrictivă) este necesară evaluarea prin cateterizare cardiacă dreaptă.

### Diagnostic diferențial

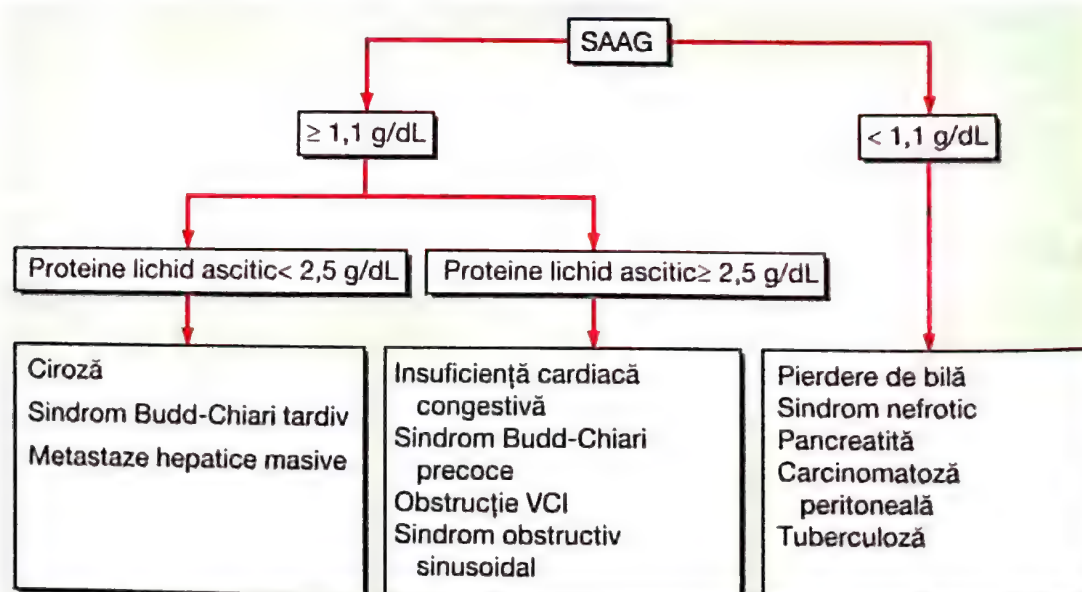
Peste 90% dintre cazuri sunt cauzate de ciroză, neplasm, ICC, TBC.

*Boli ale peritoneului:* infecții (bacteriene, tuberculoză, fungice, parazitare), neoplasme, boli de țesut conjunctiv, febra mediteraneeană familială, endometrioza, peritonită produsă de talc etc.).

*Boli care nu implică peritoneul:* ciroză, ICC, sindromul Budd-Chiari, boala veno-ocluzivă hepatică, hipoalbuminemie (sindrom nefrotic, enteropatie cu pierdere de proteine, malnutriție), diverse (mixedem, boli ovariene, boli pancreatice, ascită chiloasă).

### Clasificarea fiziopatologică folosind raportul de albumină serică-ascitică (SAAG)

Diferența dintre concentrația albuminei în ser și lichidul de ascită ca o reflecție a dezechilibrului presiunilor hidrostatice poate fi folosită pentru a diferenția potențiale cauze ale ascitei (Fig. 49-1).



**FIGURA 49-1** Algoritm pentru diagnosticul ascitei în funcție de raportul albumină serică: albumină în lichidul de ascită (SAAG). VCI, vena cavă inferioară.



## ■ ASCITA CIROTICĂ

### Patogeneză

Factori contributivi sunt: (1) hipertensiunea portală, (2) hipoalbuminemia, (3) limfă hepatică, (4) retenție renală de sodiu – secundară hiperaldosteronismului, creșterii activității sistemului nervos simpatic (producția de renină-angiotensină). Evenimentul care a inițiat problema poate fi vasodilatația arterială periferică declanșată de către o endotoxină și citochine, și mediata de oxidul nitric.

### TRATAMENT

#### Ascita cirotică

Mobilizare maximă: aproximativ 700 mL/zi (edemul periferic poate fi mobilizat mai rapid).

1. Restricție de sare ( $< 2$  g Na/zi).
2. Pentru ascita moderată sunt necesare diuretice; spironolactonă 100-200 mg/zi p.o. (doza poate fi crescută la 400 mg/zi dacă se poate confirma că pacientul urmează o dietă săracă în sodiu și nu există mobilizare de lichid); furosemidul, 40-80 mg/zi p.o. sau iv, poate fi adăugat dacă este necesar (un risc mai crescut de sindrom hepatorenal, encefalopatie), doza poate fi crescută la 120-160 mg/zi până când se obține efectul dorit sau apar complicațiile.
3. Se monitorizează greutatea, Na și K urinar, electroliții serici și creatinina. Dacă ascita este încă prezentă în ciuda măsurilor de mai sus, aceasta este considerată *ascită refractară*. Modalitățile de tratament sunt:
  - a. Paracenteză cu extragere de cantități mari, repetată (5 L) cu perfuzie de albumină (10 g/L de lichid ascitic extras).
  - b. Se ia în considerare posibilitatea unui șunt portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS). Cu toate că TIPS este util în tratamentul ascitei, nu s-a demonstrat că această tehnică îmbunătățește rata de supraviețuire și este adeseori asociată cu encefalopatie.

Prognosticul pentru pacienții cu ascită cirotică este redus,  $< 50\%$  dintre pacienți supraviețuind mai mult de 2 ani după debutul ascitei. Transplantul hepatic se ia în considerare la candidații potriviți la debutul ascitei (Cap 165).

## ■ COMPLICAȚII

### Peritonită bacteriană spontană

Se suspectează la pacient cirotic care prezintă ascită și febră, durere abdominală, ascită care se agravează, ileus, hipotensiune arterială, icter care se agravează sau encefalopatie; concentrația redusă de proteine în lichidul de ascită (activitate opsonică redusă) este un factor predispozant. Diagnosticul este sugerat de către numărul PMN în lichidului ascitic  $> 250/\mu\text{L}$  și este confirmat de o cultură bacteriană pozitivă (de obicei, *Escherichia coli* și alte bacterii intestinale; cu toate acestea, pot fi găsite și bacterii Gram-pozitive, inclusiv *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* și *Enterococcus* spp.). Tratamentul inițial constă în cefotaximă 2 g i.v. la 8 ore. Riscul este crescut la pacienții cu hemoragie a varicelor esofagiene. Se recomandă profilaxia peritonitei bacteriene spontane atunci când pacientul prezintă o hemoragie la nivelul tractului digestiv superior.

### Sindromul hepatorenal (HRS)

HRS este caracterizat prin insuficiență renală funcțională fără o patologie renală; apare la 10% dintre pacienții cu ciroză avansată sau insuficiență hepatică acută. Se consideră că apare ca urmare a modificărilor hemodinamicii renale.

Sunt două tipuri de HRS: tipul 1 – funcția renală scade în 1-2 săptămâni de la prezentare; tipul 2 – se asociază cu o creștere a creatininei serice, dar evoluția este mai bună. Se observă adesea la pacienții cu ascită refractară. Tratament: midodrin asociat cu octreotid și albumină iv. Pentru oricare dintre tipuri, prognosticul este rezervat în absența unui transplant de ficat.



Pentru mai multe informații, vezi Corey K. E., Friedman L. S.: Abdominal Swelling and Ascites, cap. 43, p. 330; și Bacon B. R.: Cirrhosis and Its Complications, cap. 308, p. 2592, în HPIM-18

## CAPITOLUL 50

### Limfadenopatia și splenomegalia



#### LIMFADENOPATIA

Expunerea la un antigen printr-o leziune cutanată sau mucoasă are ca rezultat preluarea acestuia de către o celulă prezentatoare de antigen și transportat prin vasele limfatice la cel mai apropiat ganglion limfatic. Vasele limfatice sunt prezente în întregul corp cu excepția creierului și a oaselor. Limfa pătrunde în ganglionul limfatic prin vasul aferent și iese prin vasul eferent. Pe măsură ce celulele prezentatoare de antigen trec prin ganglionii limfatici, ele prezintă antigenul limfocitelor locale. Limfocitele din ganglionul limfatic sunt înlocuite în mod constant de limfocite antigen-naive (nu au memorie imunologică) din sânge. Ele sunt reținute în ganglionul limfatic prin intermediul unor receptori speciali. Limfocitele B populează foliculii limfoizi din cortex; limfocitele T populează regiunile paracortice. Atunci când o celulă B întâlnește un antigen la care imunoglobulinele sale de suprafață se pot lega, aceasta rămâne în folicul pentru câteva zile și formează un centru germinativ unde gena imunoglobulinică este mutată într-un efort de a crea un anticorp cu o afinitate mai ridicată la antigen. Celula B migrează apoi în regiunea medulară, se diferențiază într-o celulă plasmatică și secretă imunoglobuline în limfa eferentă.

Atunci când un limfocit T aflat într-un ganglion limfatic întâlnește un antigen pe care îl recunoaște, proliferază și migrează în limfa eferentă. Limfa eferentă, încărcată cu anticorpi și limfocite T specifice antigenului incitant, trece prin mai mulți ganglioni limfatici în drumul său către canalul toracic care filtrează limfa din aproape tot corpul. Din canalul toracic, limfa intră în circulația sangvină la nivelul venei subclaviculare stângi. Limfa de la nivelul capului, al gâtului și al brațului drept drenează în vena subclaviculară dreaptă. Din sânge, anticorpii și limfocitele T localizează locul infecției.

Limfadenopatia poate fi cauzată de infecții, boli imunologice, neoplasme, boli de depozitare de lipide sau alte afecțiuni de origine necunoscută (sarcoidoză, boala lui Castleman, Tabelul 50-1). Cele două mecanisme principale ale limfadenopatiei sunt hiperplazia, ca răspuns la un stimul imunologic sau infecțios, și infiltrarea, de către celule canceroase sau macrofage încărcate cu lipide sau glicoproteine.





## TABELUL 50-1 BOLI ASOCIATE CU LIMFADENOPATIA

### 1. Boli infecțioase

- a. Virale – sindroame infecțioase mononucleozice (EBV, CMV), hepatită infecțioasă, herpes simplex, herpesvirus 6, virus varicelo-zosterian, rubeolă, rujeolă, adenovirus, HIV, cheratoconjunctivită epidemică, vaccinia, herpesvirus 8
- b. Bacteriene – streptococi, stafilococi, boala zgârieturii de pisică, bruceloză, tularemie, ciumă, șancroid, melioidoză, morvă, tuberculoză, infecție micobacteriană atipică, sifilis primar și secundar, difterie, lepră
- c. Fungice – histoplasmoză, coccidioidomicoză, paracoccidioidomicoză
- d. Chlamidiene – limfogranulomatoza veneriană, trahom
- e. Parazitare – toxoplasmoză, leishamaniază, tripanosomiază, filariază
- f. Rickettsiale – tifos de căpușă tropicală, febra Q, rickettsioză variceloasă

### 2. Boli imunologice

- a. Artrită reumatoidă
- b. Artrită reumatoidă juvenilă
- c. Boli mixte de țesut conjunctiv
- d. Lupus eritematos sistemic
- e. Dermatomiozită
- f. Sindromul Sjögren
- g. Boala serului
- h. Hipersensibilitate la medicamente – difenilhidantoină, hidralazină, allopurinol, primidonă, săruri de aur, carbamazepină etc.
- i. Limfadenopatie angioimunoblastică
- j. Ciroză biliară primitivă
- k. Boala grefă-contra-gazdă
- l. Asociată cu siliconul
- m. Sindromul limfoproliferativ autoimun

### 3. Boli maligne

- a. Hematologice – boala Hodgkin, limfom non-Hodgkinian, leucemie limfocitară acută sau cronică, leucemia cu celule păroase, histiocitoză malignă, amiloidoză
- b. Metastatice – din numeroase locații primare

### 4. Boli de depozitare a lipidelor – Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier

### 5. Boli endocrine – hipertiroidism

### 6. Alete afecțiuni

- a. Boala Castleman (hiperplazia ganglionului limfatic gigantic)
- b. Sarcoidoză
- c. Limfadenită dermatopatică
- d. Granulomatoză limfomatoidă

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 50-1 BOLI ASOCIATE CU LIMFADENOPATIA (CONTINUARE)**

- e. Limfadenită necrotizantă histiocitară
- f. Histiocitoză sinusală cu limfadenopatie masivă (boala Rosai-Dorfman)
- g. Sindromul ganglionilor limfatici mucocutanate (boala Kawasaki)
- h. Histiocitoza X
- i. Febra mediteraneeană familială
- j. Hipertrigliceridemia severă
- k. Transformarea vasculară a sinusurilor
- l. Pseudotumora inflamatorie a ganglionilor limfatici
- m. Insuficiența cardiacă congestivă

**ABORDAREA  
PACIENTULUI**

**Limfadenopatia**

**ANAMNEZA** Vârsta, ocupația, expunerea la animale, orientarea sexuală, istoricul de abuz de substanțe, istoric de utilizare a drogurilor, simptomele concomitente influențează testele diagnostice. La pacienții cu vârsta > 40 de ani, adenopatia este mai frecvent de origine malignă. Bărbații homosexuali pot prezenta adenopatie asociată cu SIDA. Abuzul de alcool și tutun cresc riscul de neoplasm. Fenitoina poate induce adenopatie. Prezența concomitentă a adenopatiei cervicale cu durere de gât sau febră, transpirații nocturne și pierdere în greutate sugerează un anumit diagnostic (mononucleoză în primul exemplu, boala Hodgkin în ultimul).

**EXAMINAREA FIZICĂ** Localizarea adenopatiei, mărimea, textura ganglionului și prezența sensibilității sunt importante în diagnosticul diferențial. Adenopatie generalizată (trei sau mai multe regiuni anatomice) implică prezența unei infecții sistemice sau a unui limfom. Adenopatia subclaviculară sau scalenică este întotdeauna anormală și ar trebui să se efectueze o biopsie. Ganglionii limfatici > 4 cm ar trebui biopsiați imediat. Ganglionii limfatici cu consistență dură (ca piatra), fixați de țesutul moale înconjurător, sunt de obicei un semn al carcinomului metastatic. Ganglionii limfatici sensibili sunt de cele mai multe ori benigni.

**TESTE DE LABORATOR** De obicei, testele de laborator nu sunt necesare în cazul unei adenopatii localizate. Dacă adenopatia este generalizată, ar trebui mai degrabă să se realizeze o biopsie excizională pentru diagnostic, și nu un număr mare de teste de laborator.

**TRATAMENT**

**Limfadenopatia**

La pacienții cu vârsta > 40 de ani, cei cu adenopatie supraclaviculară sau scalenică, cei cu ganglioni > 4 cm în diametru și cei cu ganglioni duri ar trebui să se efectueze imediat o biopsie excizională. La pacienții < 40 de ani, cu ganglion de dimensiuni mai mici, cu consistență de cauciuc sau sensibili,



o perioadă de 7-14 zile de observație este rezonabilă. Antibioticele empirice nu sunt indicate. Dacă dimensiunile ganglionilor limfatici se reduc, nu mai este nevoie de evaluare mai amănunțită. Dacă se măresc, se indică biopsie excizională.

## SPLENOMEGALIA

La fel cum ganglionii limfatici sunt specializați să lupte cu agenții patogeni în țesuturi, splina este organul limfoid specializat să lupte cu patogenii din sânge. Nu are niciun ganglion limfatic aferent. Splina are zone specializate, ca și ganglionul limfatic, pentru crearea de anticorpi (foliculi) și amplificarea celulelor T specifice (teacă periarteriolară limfatică, sau PALS). Pe lângă aceasta are un sistem reticuloendotelial foarte bine dezvoltat pentru eliminarea particulelor și a bacteriilor învelite cu anticorpi. Circulația sangvină prin splină permite acesteia să filtreze patogenii din sânge și să mențină controlul calitativ al eritrocitelor – acelea care sunt îmbătrânite și nedeformabile sunt distruse, iar incluziunile intracelulare (câteodata incluzând patogeni cum ar fi *Babesia* și *Plasmodium*) sunt sacrificate într-un proces denumit corodare (*pitting*). În anumite condiții, splina poate genera celule hematopoietice în locul măduvei hematopoietice.

Splina normală măsoară aproximativ 13 cm în lungime și 7 cm în lățime, și nu poate fi, în mod normal, palpată. Cu pacientul aflat în decubit lateral drept, se poate detecta matitatea splenică, prin percuție între a noua și a unsprezecea coastă. Palparea se efectuează cel mai bine cu pacientul în decubit dorsal și cu genunchii flectați. Splina poate fi simțită la palpare în timpul inspirului profund. Diagnosticul fizic nu este sensibil. CT sau ecografia sunt teste superioare examinării fizice.

Splenomegalia apare prin trei mecanisme de bază: (1) hiperplazia sau hipertrofia din cauza necesității creșterii funcției splenice (de exemplu, sferocitoză ereditară unde cererea pentru înlăturarea eritrocitelor defecte este ridicată, sau hiperplazia imună ca răspuns la o infecție sistemică sau boală autoimună); (2) congestie vasculară pasivă din cauza hipertensiunii portale; și (3) infiltrația cu celule maligne, macrofage încărcate cu lipide sau glicoproteine, sau amiloid (Tabelul 50-2). Creșterea masivă, cu splină palpabilă > 8 cm sub marginea costală stângă, reprezintă de obicei un semn de afecțiune limfoproliferativă sau mieloproliferativă.

Numărul de eritrocite, de leucocite și de trombocite din sângele periferic poate fi normal, redus sau crescut, în funcție de afecțiunea subiacentă. Scăderea uneia sau mai multor linii celulare poate indica hipersplenism, sporirea distrugerii. În hipersplenism, splina este înlăturată chirurgical iar citopenia este în general inversată. În absența hipersplenismului, majoritatea cauzelor de splenomegalie sunt diagnosticate pe baza semnelor, a simptomelor și a anomaliilor de laborator asociate cu o afecțiune subiacentă. Splenectomia este rareori realizată pentru scopuri de diagnostic.

Pacienții care au suferit splenectomie au un risc crescut de apariție a septicemiei de la o varietate de microorganisme inclusiv *Pneumococcus* și *Haemophilus influenzae*. Vaccinurile pentru acești agenți ar trebui administrate înainte de splenectomie. Splenectomia compromite răspunsul imunitar la acești antigene T-independente.

**TABELUL 50-2 AFECȚIUNI ASOCIATE CU SPLENOMEGALIE ÎN FUNCȚIE DE MECANISMUL PATOGENIC**

**Splenomegalie cauzată de necesitatea creșterii funcției splenice**

Hiperplazia sistemului reticuloendotelial (de la înlăturarea eritrocitelor afectate)	Leishmaniaza
Sferocitoza	Tripanosomiază
Siclemie timpurie	Ehrlichioză
Ovalocitoză	Imunoregulare afectată
Talasemie majoră	Artrită reumatoidă (sindromul Felty)
Hemoglobinopatie	Lupus eritematos sistemic
Hemoglobinurie paroxistică nocturnă	Boli vasculare de colagen
Anemie pernicioasă	Boala serului
Hiperplazie imunitară	Anemie hemolitică imunitară
Răspuns la infecție (virală, bacteriană, fungică, parazitară)	Trombocitopenie imunitară
Mononucleoză infecțioasă	Neutropenie imunitară
SIDA	Reacții la medicamente
Hepatită virală	Limfadenopatie angioimuno-blastică
Citomegalovirus	Sarcoidoză
Endocardită bacteriană subacută	Tireotoxicoză (hipertrofie limfoidică benignă)
Septicemia bacteriană	Terapie cu interleukină 2
Sifilis congenital	Hematopoieză extramedulară
Abces splenic	Mielofibroză
Tuberculoză	Leziuni ale măduvei hematopoietice din cauza toxinelor, a radiațiilor, a stronțului
Malarie	Infiltrații ale măduvei hematopoietice de către tumori, leucemii, boala Gaucher

**Splenomegalie cauzată de debitul sangvin splenic sau portal anormal**

Ciroză	Anevrism al arterei splenice
Obstrucția venei hepatice	Schistosomiază hepatică
Obstrucția venei porte, intrahepatice sau extrahepatice	Insuficiență cardiacă congestivă
Transformarea cavernoasă a venei porte	Echinococoză hepatică
Obstrucția venei splenice	Hipertensiune portală (oricare dintre cauzele de mai sus): „boala Banti“



**TABELUL 50-2 AFECȚIUNI ASOCIATE CU SPLENOMEGALIE ÎN FUNCȚIE DE MECANISMUL PATOGENIC (CONTINUARE)**

**Infiltrarea splinei**

**Depozite intra- sau extracelulare**

Amiloidoza

Boala Gaucher

Boala Nieman-Pick

Boala Tangier

Sindromul Hurler și alte mucopolizaharidoze

Hiperlipidemie

**Infiltrații celulare benigne și maligne**

Leucemii (acută, cronică, limfoidă, mieloidă, monocitară)

Limfoame

Boala Hodgkin

Sindroame de mieloproliferare (de exemplu, policitemia vera, trombocitoză esențială)

Angiosarcoame

Tumori metastatice (melanomul este cel mai frecvent)

Granulomul eozinofilic

Histiocitoza X

Hamartome

Hemangioame, fibroame, limfagioame

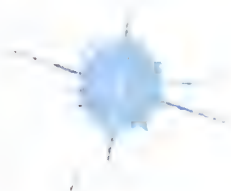
Chisturi splenice

**Etiologie necunoscută**

Splenomegalie idiopatică

Berilioză

Anemia prin deficiență de fier



Pentru mai multe informații, vezi Henry P. H., Longo D. L.: Enlargement of Lymph Nodes and Spleen, cap. 59, p. 465, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 51

### Anemia și policitemia



#### ANEMIA

Conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății, anemia este definită ca valoare a concentrației hemoglobinei (Hb) din sânge  $< 130 \text{ g/L}$  ( $< 13 \text{ g/dL}$ ) sau a hematocritului (Ht)  $< 39\%$  la persoanele adulte de sex masculin, respectiv valori ale Hb  $< 120 \text{ g/L}$  ( $< 12 \text{ g/dL}$ ) sau ale Ht  $< 37\%$  la persoanele adulte de sex feminin.

Semnele și simptomele care însoțesc anemia sunt variate, în funcție de gradul anemiei și de timpul scurs de la instalarea acesteia. Cauzele frecvente ale anemiei acute sunt pierderile de sânge (sângerări) și hemoliza. În pierderile acute de sânge hipovolemia domină tabloul clinic; principalele probleme sunt reprezentate de hipotensiunea arterială și scăderea gradului de perfuzare cu sânge a

organelor. Simptomele asociate anemiei cronicizate variază în funcție de vârsta pacientului și asigurarea necesarului de sânge pentru buna funcționare a organelor vitale. Anemia moderată este asociată cu oboseala, scăderea capacității de rezistență, dispnee și tahicardie. Tegumentul și mucoasele pacientului prezintă paloare. În cazul în care, atunci când degetele sunt în extensie, cutele palmare sunt mai deschise la culoare comparativ cu tegumentul din vecinătate, nivelul hemoglobinei este  $< 80 \text{ g/L}$  ( $8 \text{ g/dL}$ ). La pacienții cu boală coronariană, pot să apară sau să devină mai frecvente episoadele de angină. La pacienții cu afecțiuni ale arterei carotide pot să apară ca manifestări lipotimia și vertijul.

Diagnosticul anemiei se bazează pe înțelegerea fenomenului fiziologic de scădere a numărului de eritrocite circulante în sânge fie din cauza eliberării unui număr mic de eritrocite circulate, fie a intensificării fenomenului de distrugere sau pierdere a acestora. În situația în care cauza este reprezentată de producția inadecvată de eritrocite, eritropoieza este inefficientă fie din cauza unui defect de maturare a eritrocitelor (hematiile eliberate în sânge sunt prea mici sau prea mari ca volum), fie din cauza unei hipoproliferări (caz în care hematiile au dimensiuni normale, dar sunt în număr redus).

Evaluarea de bază include: (1) indicele reticulocitar (IR), (2) examenul frotiului sangvin și al indicilor eritrocitari [în special volumul corpuscular mediu (MCV – *Mean Corpuscular Volume*)] (Fig. 51-1).

Indexul reticulocitar (IR) reprezintă o modalitate de evaluare a producerii de eritrocite circulante. Numărul de reticulocite este corectat pentru nivelul Ht și pentru eliberarea timpurie a reticulocitelor medulare (de la nivelul măduvei hematopoietice) în sângele circulant, ceea ce conduce la creșterea duratei de viață a reticulocitelor circulante mai mult de o zi. Astfel,  $IR = (\% \text{ reticulocite} \times Ht / 45\%) \times (1/\text{factorul de corecție})$ . Acest factor de corecție variază în funcție de valoarea Ht: 1,5 pentru  $Ht = 35\%$ , 2 pentru  $Ht = 25\%$ , 2,5 pentru  $Ht = 15\%$ .  $IR < 2-2,5\%$  implică o producție inadecvată de eritrocite pentru un anumit grad de anemie.  $IR > 2,5\%$  implică o pierdere sau distrugere exagerată de eritrocite.

Dacă anemia este asociată cu o valoare scăzută a IR, aspectul morfologic al eritrocitelor circulante permite distingerea unor probleme de maturare de statusul hipoproliferativ al măduvei hematopoietice. Defectele de maturare la nivelul citoplasmei, induse de deficiențele de Fe sau problemele de sinteză a hemoglobinei (Hb), determină producerea unor eritrocite mici, cu  $MCV < 80$ ; defectele de maturare de la nivelul nucleului, consecințe ale deficienței în vitamină  $B_{12}$  și folat și ale acțiunii unor medicamente, determină producerea unor eritrocite de dimensiuni mari, caz în care valoarea  $MCV > 100$ . În cazul hipoproliferării la nivelul măduvei hematopoietice, eritrocitele sunt, în general, normale din punct de vedere morfologic, dar puține ca număr. Examinarea măduvei hematopoietice permite diagnosticarea stadiilor hipoproliferative medulare, ajutând și la evaluarea anemiei.

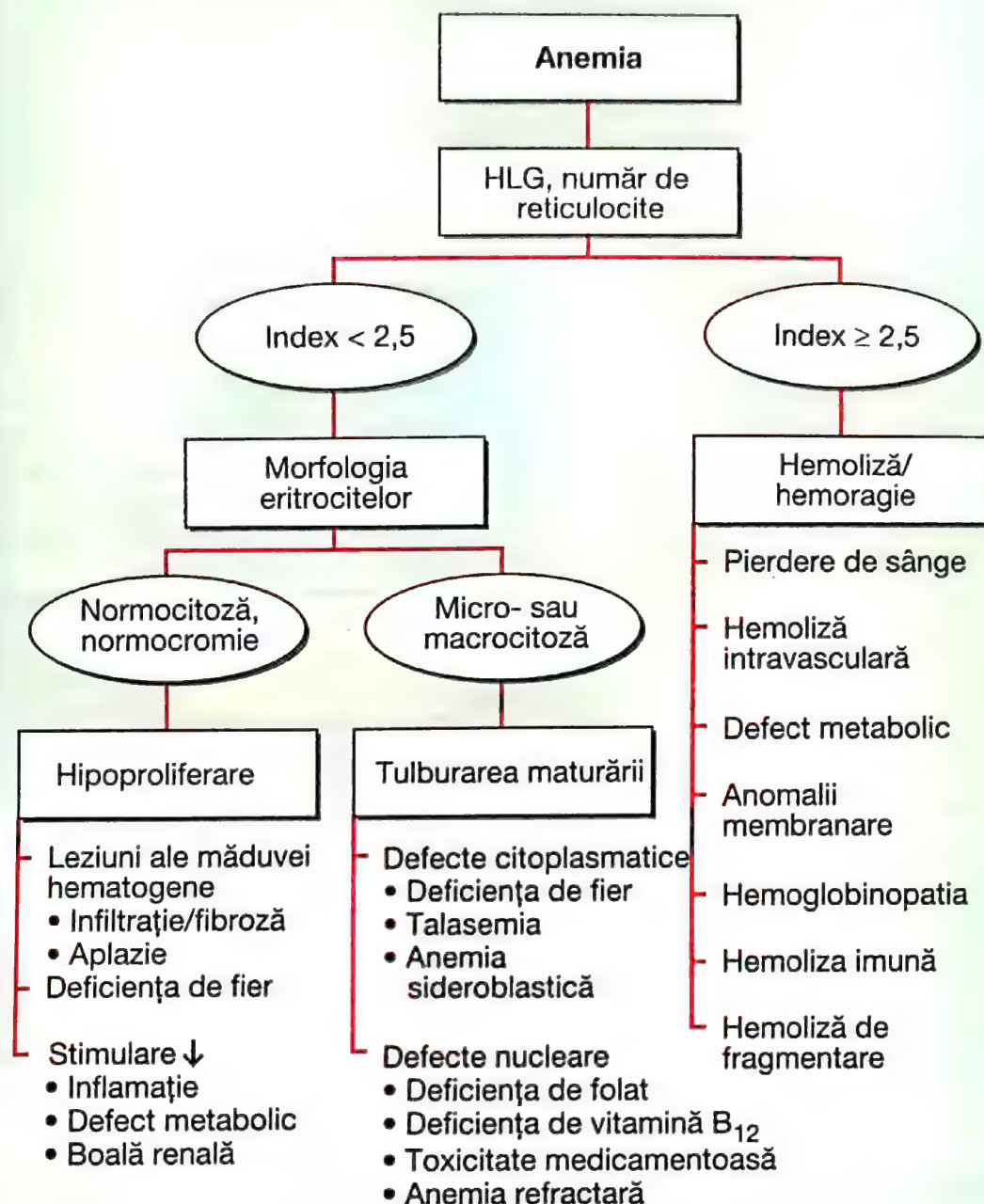
Alte teste de laborator indicate în evaluarea formelor particulare de anemie depind de clasificarea inițială a acesteia în funcție de fiziopatologia defectului. Aceste aspecte sunt discutate în detaliu în [Cap. 68](#).

## **POLICITEMIA (ERITROCITOZA)**

Policitemia este definită ca o creștere a numărului de eritrocite circulante peste limitele normale. Având în vedere faptul că nivelul Hb poate fi crescut, valorile anormale pot fi de  $170 \text{ g/L}$  ( $17 \text{ g/dL}$ ) la bărbați și  $150 \text{ g/L}$  ( $15 \text{ g/dL}$ ) la femei. Policitemia este descoperită, de obicei, accidental, în urma analizelor sangvine de rutină. Eritrocitoza relativă, determinată de pierderea volumului de plasmă (de exemplu, deshidratare severă, arsuri), nu reprezintă o creștere reală



## ALGORITMUL DE CLASIFICARE FIZIOLOGICĂ A ANEMIEI



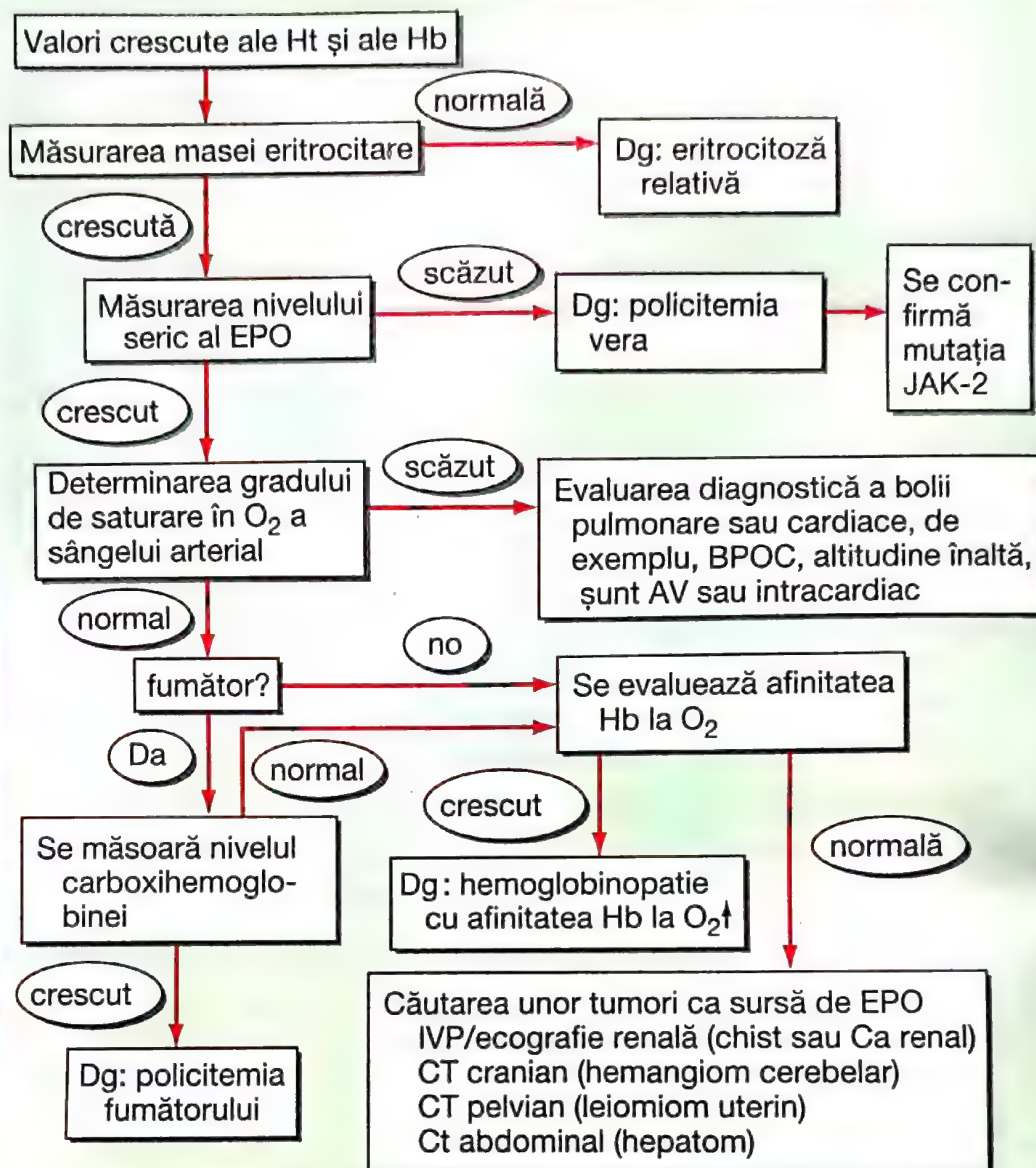
**FIGURA 51-1** Clasificarea fiziologică a anemiei.

a masei totale eritrocitare. Eritrocitoza absolută este reprezentată, în schimb, de o creștere reală a masei totale eritrocitare.

### ■ ETIOLOGIE

Cauzele frecvente pot fi: policitemia vera (o boală mieloproliferativă clonală a eritrocitelor), neoplasme care produc eritropoietină (cancer reanal, hemangiom cerebelar), hipoxemie cronică (altitudine înaltă, afecțiuni pulmonare), exces de carboxihemoglobină (la fumători), variante moleculare de hemoglobină cu afinitate crescută, sindromul Cushing, exces de hormoni androgeni. Policitemia vera se distinge de policitemia secundară prin prezența splenomegaliei, a leucocitozei, a trombocitozei, prin creșterea nivelului de vitamină B<sub>12</sub> și scăderea nivelului de eritropoietină. În Fig. 51-2 este prezentată o modalitate de abordare a evaluării pacienților cu policitemie.

## ABORDAREA DIAGNOSTICULUI PACIENȚILOR CU POLICITEMIE



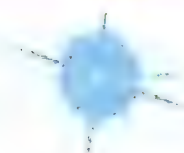
**FIGURA 51-2** Abordarea diagnosticului diferențial la pacienții cu valori crescute ale hemoglobinei (posibil policitemie). AV, atrioventricular; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; Dg, diagnostic; EPO, eritropoietină; Ht, hematocrit; Hb, hemoglobina; IVP, pielo-gramă intravenoasă; CT, tomografie computerizată.

### COMPLICAȚII

Cele mai frecvente complicații ale policitemiei sunt: creșterea gradului de vâscozitate a sângelui (cu diminuarea capacității de transport al  $O_2$ ) asociată cu riscul apariției unor leziuni ischemice la nivelul organelor și trombozele.

### TRATAMENT POLICITEMIA

Flebotomia este recomandată în cazul unor valori ale Ht  $\geq 55\%$ , indiferent de cauză, până se ajunge la un interval scăzut spre normal.



Pentru mai multe informații, vezi Adamson J. W., Longo D. L.: Anemia and Polycythemia, cap. 57, p. 448, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 52

## Azotemia și tulburările urinare

### ■ TULBURĂRI ALE FUNCȚIEI RENALE, AZOTEMIA

Azotemia reprezintă retenția de produși azotați reziduali, excretați de rinichi. Creșterea nivelului ureei sangvine [ $> 10,7$  mmol/L ( $> 30$  mg/dL)] și al creatininei [ $> 133$   $\mu$ mol/L ( $> 1,5$  mg/dL)] este un indicator al afectării funcției renale. Funcția renală poate fi estimată prin determinarea clearance-ului creatininei ( $Cl_{cr}$ ) (normal [ $> 100$  mL/min]); acesta poate fi măsurat direct în urina colectată în 24 de ore, folosind următoarea ecuație:

$$\text{Clearance-ul creatininei (mL/min)} = (uCr \times uV) / (sCr \times 1440)$$

unde:

1.  $uCr$  = creatinina urinară în mg/dL
2.  $sCr$  = creatinina serică în mg/dL
3.  $uV$  = volumul urinar pe 24 de ore
4. 1 440 = numărul minutelor în 24 de ore

Caracterul „adecvat” sau „complet” al colecției este estimată prin volumul urinar și conținutul în creatinină; creatinina este produsă și excretată cu o rată relativ constantă. La bărbații cu vârstă între 20 și 50 de ani, excreția de creatinină trebuie să fie 18,5-25,0 mg/kg corp; la femeile de aceeași vârstă, valoarea este de 16,5-22,4 mg/kg corp. De exemplu, un bărbat cu greutatea de 80 kg va excreta aproximativ 1 500-2 000 mg de creatinină într-un volum de urină „adecvat”. De asemenea, excreția creatininei este influențată de vârstă și masa musculară. Este de remarcat că creatinina este un indicator imperfect al ratei de filtrare glomerulară (RFG) deoarece este filtrată de glomeruli și secretată de celule tubulare proximale; contribuția relativă a secreției tubulare crește odată cu evoluția disfuncției renale, astfel că clearance-ul creatininei oferă o supraestimare a RFG-ului „real” la pacienții cu insuficiență renală cronică. Markerii izotopici care sunt filtrați, dar nu sunt secretați (de exemplu, iothalamat) oferă o estimare mult mai exactă a RFG.

Formula Cockcroft-Gault permite estimarea clearance-ului la creatinină la bărbați ținând cont de scăderea legată de vârstă, greutate corporală și sex.

$$\begin{aligned} \text{Clearance-ul la creatinină (mL/min)} = \\ (140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea (kg)} / \text{creatinină plasmatică (mg/dL)} \times 75 \end{aligned}$$

Această valoare trebuie înmulțită cu 0,85 pentru femei.

De asemenea, RFG poate fi estimată utilizând ecuațiile bazate pe creatinina serică derivate din studiul Modification of Diet in Renal Disease. „eRFG” este astăzi raportată la creatinina serică în majoritatea laboratoarelor clinice din SUA și stă la baza clasificării bolilor renale furnizată de National Kidney Foundation (Tabel 52-1).

**TABELUL 52-1** CLASIFICAREA BOLII RENALE CRONICE (RECOMANDĂRILE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION)

Stadiul afectării renale	Descriere	eRFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
0	Cu factori de risc pentru IRC <sup>a</sup>	>90
1	Cu dovezi de afectare renală <sup>b</sup>	>90
2	Scădere ușoară a RFG	60-89
3	Scădere moderată a RFG	30-59
4	Scădere severă a RFG	15-29
5	Insuficiență renală	<15

<sup>a</sup> Diabet zaharat, hipertensiune arterială, antecedente heredocolaterale, vârsta înaintată, origine africană.

<sup>b</sup> Examen de urină anormal, hematurie, proteinurie, albuminurie.

**Abrevieri:** eRFG, rata de filtrare glomerulară estimată; IRC, insuficiență renală cronică; RFG, rata de filtrare glomerulară.

Manifestările afectării funcției renale sunt: supraîncărcare de volum, hipertensiune arterială, tulburări electrolitice (de exemplu, hiperkaliemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie), acidoză metabolică și tulburări hormonale (de exemplu, rezistența la insulină, deficit funcțional de vitamină D, hiperparatiroidism secundar). Când afectarea este severă, se instalează complexul de simptome numit „uremie”, care cuprinde unul sau mai multe dintre următoarele semne și simptome: anorexie, disgeuzie, greață, vărsături, letargie, stare confuzională, asterixis, pleurită, pericardită, enterită, prurit, tulburări de somn și gust, fetor amoniacal.

O abordare a pacientului cu azotemie este prezentată în Fig. 52-1.

## ■ ANOMALII ALE VOLUMULUI URINAR

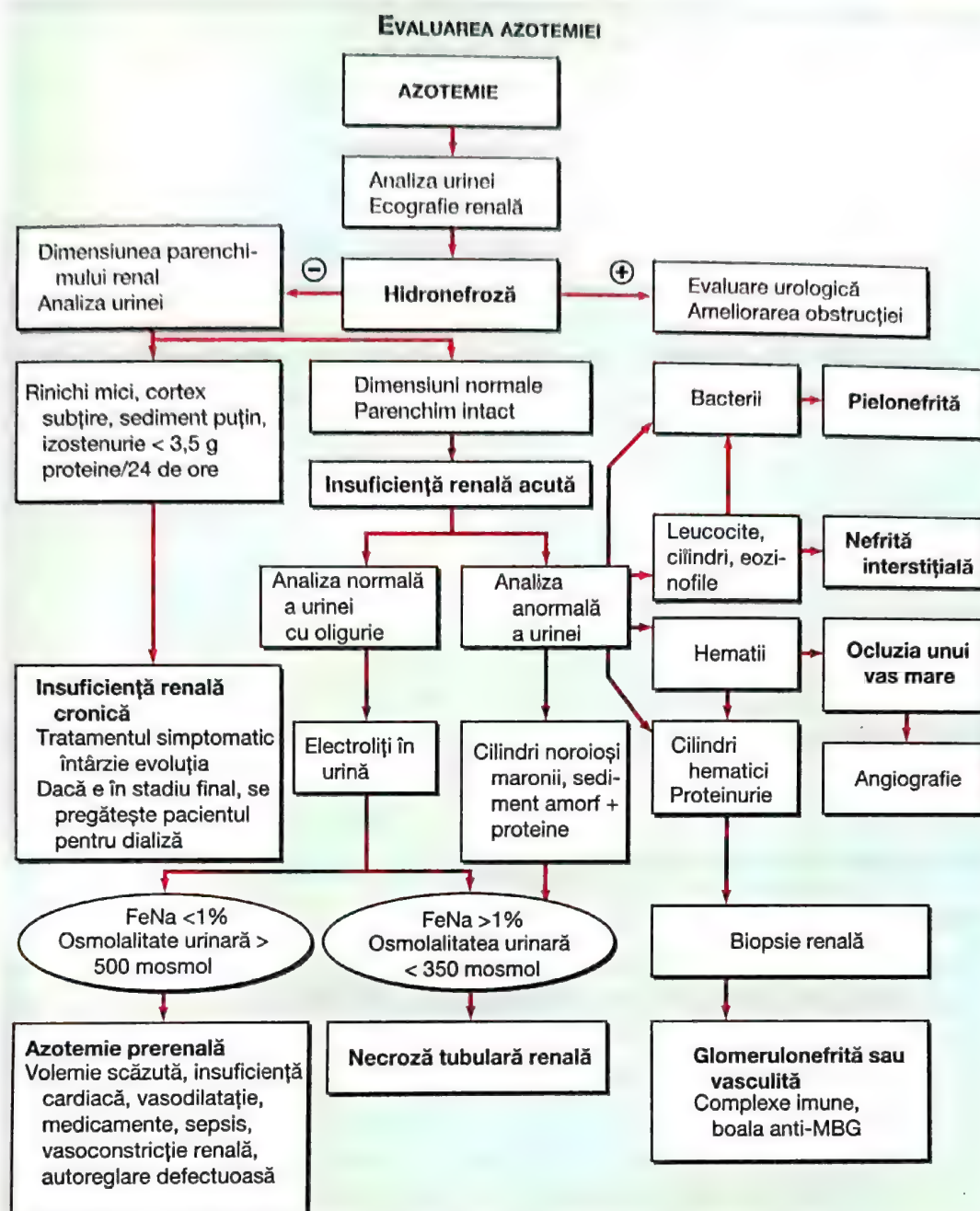
### Oliguria

Se referă la reducerea producției urinare, de obicei < 400 mL/zi. *Oliguria* reprezintă o reducere mai marcată a volumului urinar, adică < 100 mL/zi. *Anuria* indică absența completă a producției de urină. *Oliguria* apare în special în cazul depleției de volum și/sau al hipoperfuziei renale, determinând „azotemia prerenală” și insuficiența renală acută (Cap. 148). *Anuria* este cauzată de obstrucția bilaterală a tractului urinar, un eveniment vascular extrem de grav (disecție sau ocluzie arterială), tromboza venei renale, necroză renală corticală, necroză tubulară acută severă, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, precum și șocul hipovolemic, cardiogenic sau septic. *Oliguria* nu este considerată niciodată normală, deoarece cel puțin 400 mL de urină maxim concentrată trebuie să fie produși pentru a excreta încărcătura osmolară zilnică.

### Poliuria

*Poliuria* reprezintă un debit urinar > 3 L/zi; este adesea însoțită de nicturie și polakiurie, și trebuie diferențiată de alte afecțiuni mai frecvente asociate cu patologie de tract urinar inferior și micțiuni imperioase sau frecvente (de





**FIGURE 52-1** Abordarea pacientului cu azotemie. FeNa, excreție fracțională a sodiului; MBG, membrană bazală glomerulară. (După Lin J. și Denker B. M.: *HPIM-18*.)

exemplu, cistită, prostatism). Este însoțită frecvent de hipernatremie (Cap. 2). Poliuria (Tabel 52-2) poate apărea ca răspuns la un exces de solvat (de exemplu, hiperglicemie) sau la o anomalie în acțiunea arginin-vasopresinei [AVP, cunoscută și ca hormonul antidiuretic (ADH)]. Diabetul insipid este numit *central*, când cauza este o producție hipotalamică insuficientă de AVP, și *nefrogen*, dacă rezultă din cauza insensibilității renale la acțiunea AVP. Aportul excesiv de apă poate duce la poliurie, dar polidipsia primară determină rareori modificări ale osmolarității plasmei cu excepția cazului de afectare a capacității de diluție urinară. Bolile tubulointerstițiale, tratamentul cu litii și rezolvarea necrozei tubulare acute sau a obstrucției tractului urinar se pot asocia cu diabetul insipid nefrogen, care este mult mai rar cauzat de mutații ale receptorului AVP V2 sau ale canalului de apă reglat de AVP, aquaporina 2.

Abordarea pacientului cu poliurie este prezentată în Fig. 52-2.

**TABELUL 52-2 Cauze majore de poliurie**

Aport excesiv de fluide	Diabet insipid nefrogen
Polidipsia primară	Expunere la litiu
Iatrogenic (fluide i.v.)	Obstrucție de tract urinar
Terapeutic	Necroză papilară
Diuretice	Nefropatie de reflux
Diureză osmotică	Nefrită interstițială
Hiperglicemie	Hipercalcemie
Azotemie	Diabet insipid central
Manitol	Tumori
Substanțe de contrast	Postoperator
	Traumatism cranian
	Meningită bazilară
	Neurosarcoidoză

## ■ ANOMALII DE COMPOZIȚIE A URINEI

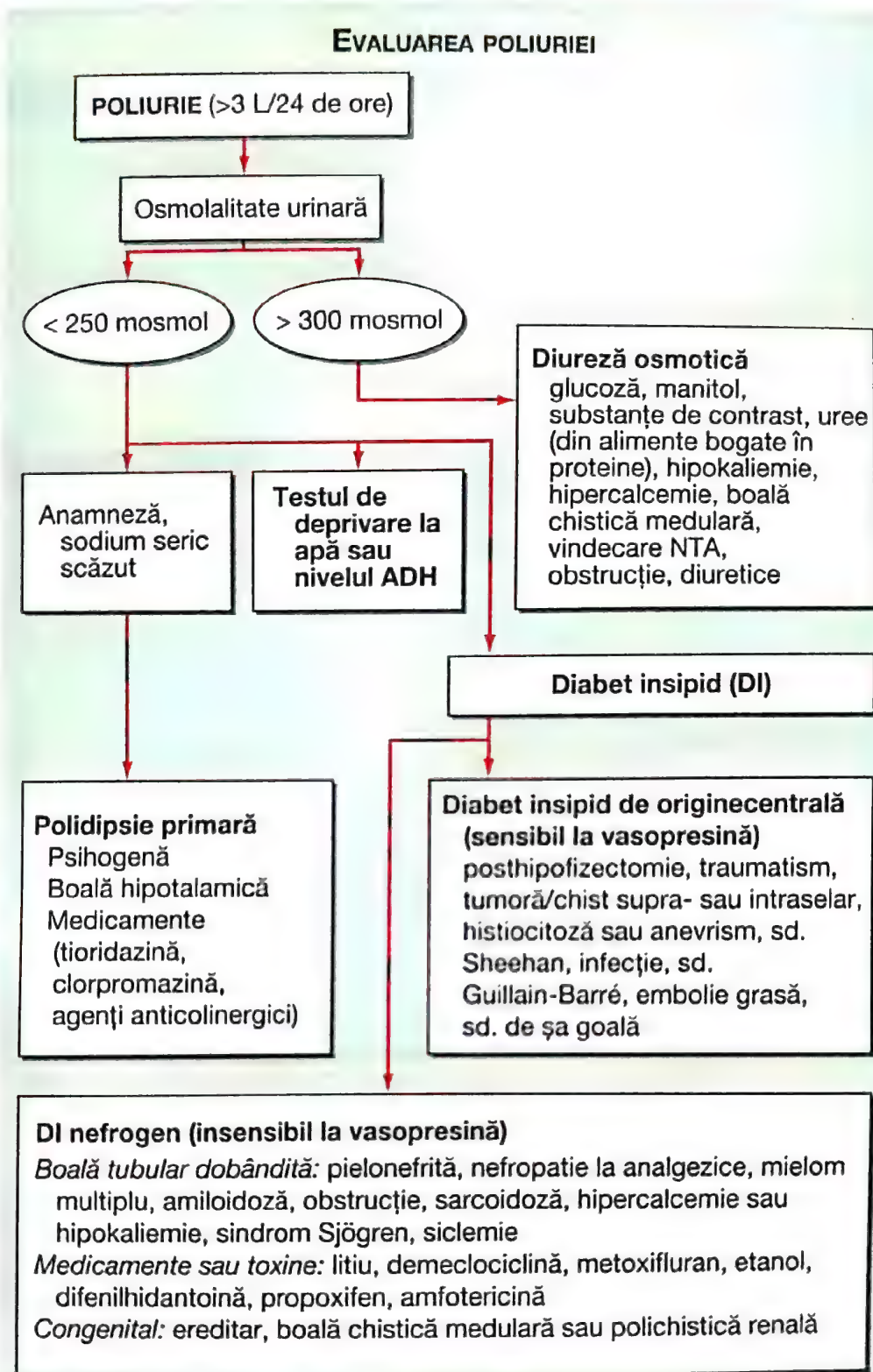
### Proteinuria

Proteinuria este caracteristica bolii glomerulare. Un nivel de maxim 150 mg/zi este considerat normal. Metodele de măsurare curente sunt semicantitative, utilizând un dipstick moderat sensibil care estimează concentrația de proteine; gradul de hidratare poate influența această determinare. Dipstick-urile urinare disponibile detectează albumina și nu măsoară proteinele mici, cum sunt cele cu lanțuri ușoare, care necesită testare cu acid sulfosalicilic. Pot fi utilizate metode mai sensibile pentru detectarea microalbuminuriei, o unealtă de screening importantă pentru nefropatia diabetică. Un raport albumină/creatinină urinară > 30 mg/g definește prezența microalbuminuriei.

Evaluarea formală a excreției urinare de proteine necesită colectarea urinei pe 24 de ore (vezi „Anomalii ale funcției renale, Azotemia”, mai sus). Raportul proteine/creatinină într-o probă de urină aleatorie oferă o estimare aproximativă a excreției de proteine; de exemplu, un raport proteine/creatinină egal cu 3 se corelează cu aproximativ 3,0 g proteinurie pe zi.

Rata excreției urinare de proteine urinare între 500 mg/zi și 3 g/zi este nespecifică și apare într-o varietate de boli renale (nefroscleroza hipertensivă, nefrita interstițială, boala vasculară și alte boli renale primare cu sau fără implicare glomerulară). Proteinuria mai redusă, tranzitorie (500 mg/zi-1,5 mg/zi) apare după un efort intens, modificări ale poziției corpului, febră sau insuficiență cardiacă congestivă. O rată a excreției de proteine > 3 g/zi se numește *proteinurie nefrotică*, care poate fi însoțită de hipoalbuminemie, hipercolesterolemie și edem (sindrom nefrotic). Sindromul nefrotic se poate asocia cu o varietate de complicații extrarenale (Cap. 152). Un nivel extrem de înalt al proteinuriei (> 10 g/zi) apare în boala cu modificări minime, scleroza segmentară focală primară (FSGS), nefropatiile membranare, glomerulopatia cu colaps (un subtip al FSGS primară) și nefropatia asociată cu HIV.





**FIGURA 52-2** Abordarea pacientului cu poliurie. ADH, hormon antidiuretic; NTA, necroză tubular acută. (După Lin J. și Denker B. M.: *HPIM-18*.)

Pentru reducerea proteinuriei se folosesc inhibitori ECA sau blocante ale angiotensinei II; reducerea proteinuriei scade rata de progresie către insuficiența renală gravă în nefropatia diabetică și alte glomerulopatii. Terapia specifică pentru o serie de cauze ale sindromului nefrotic sunt discutate în [Cap. 152](#).

**TABELUL 52-3 CAUZE MAJORE DE HEMATURIE****Tract urinar inferior**

Cistită bacteriană

Cistită interstițială

Uretrită (infecțioasă sau inflamatorie)

Calculi renali eliminați sau în curs de eliminare

Carcinomul vezicii urinare cu celule tranziționale sau al structurilor proximale

Carcinomul vezicii urinare cu celule scuamoase (de exemplu, după schistosomiază)

**Tract urinar superior**

Carcinomul renal

Chisturi renale legate de vârstă

Alte neoplasme (de exemplu, oncocitom, hamartom)

Boala chistică renală dobândită

Boala chistică renală ereditară (inclusiv forma autozomal dominantă)

Boala glomerulară

Boala interstițială renală, inclusiv nefrita interstițială

Nefrolitiază

Pielonefrită

Infarctul renal

Hipercalciuria

Hiperuricozură

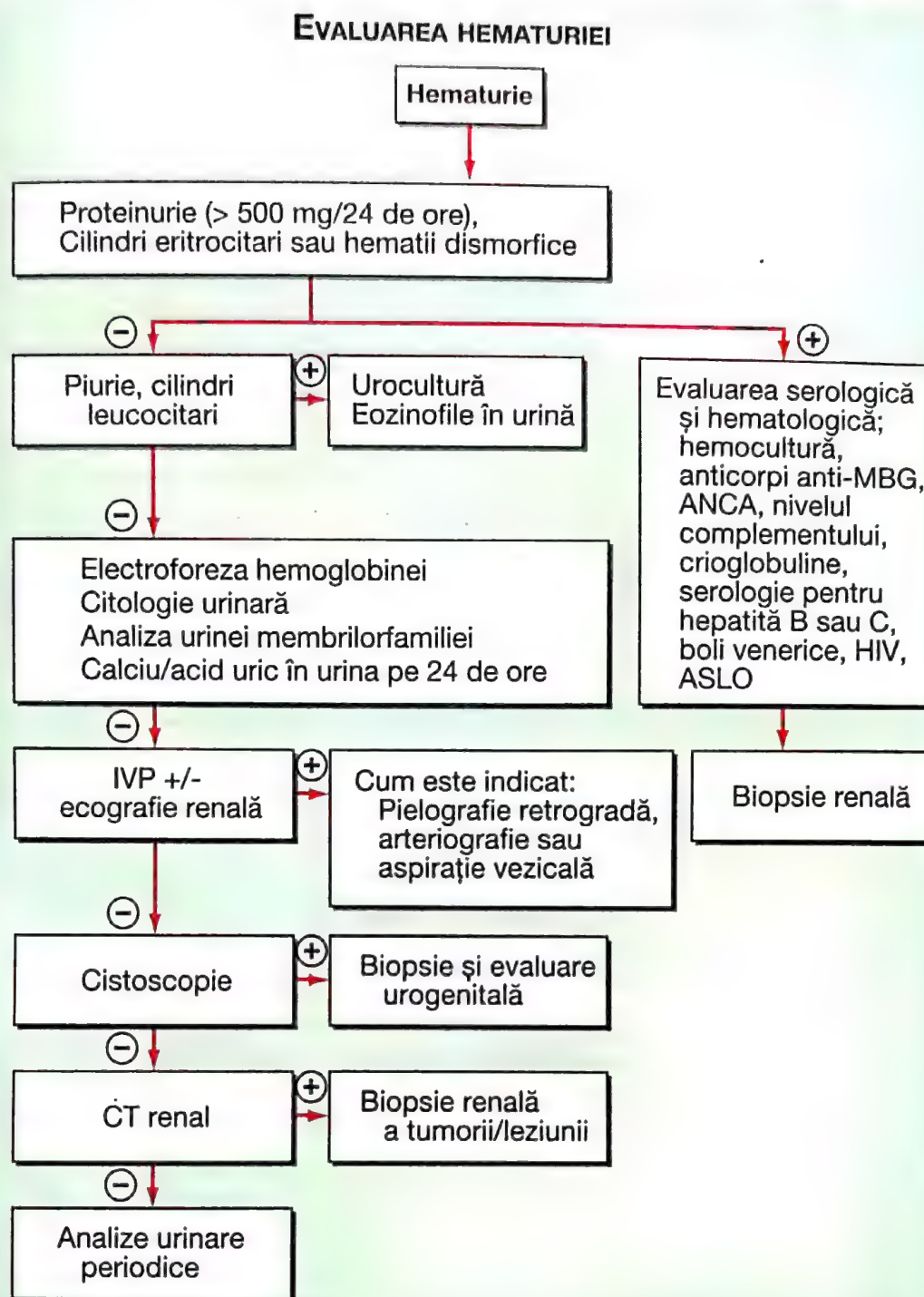
**Hematuria**

Hematuria macroscopică reprezintă prezența de sânge vizibil în urină și este mai caracteristică bolilor tractului urinar inferior și/sau diatezei hemoragice în comparație cu boala renală intrinsecă (Tabel 52-3). Ruptura unui chist în boala renală chistică și episoadele postfaringitice de nefropatie cu IgA sunt excepții. Hematuria microscopică (> 1-2 hematii pe câmp microscopic de mare putere) însoțită de proteinurie, hipertensiune arterială și un sediment urinar activ („sindromul nefritic”) este cel mai probabil legată de o glomerulonefrită inflamatorie, clasic glomerulonefrită poststreptococică (Cap. 152).

Hemoglobina liberă și mioglobina sunt detectate pe dipstick; un sediment urinar negativ cu hem intens pozitiv pe dipstick este caracteristic pentru hemoliză sau rhabdomioliză, care pot fi diferențiate pe baza anamnezei și a testelor de laborator. Cilindrii hematici nu sunt o caracteristică sensibilă, dar când apar, sunt foarte specifici pentru glomerulonefrită. Specificitatea examenului de urină poate fi crescută prin examinarea urinei cu un microscop cu fază de contrast capabil să detecteze hematiile dismorfice („acantocite”) asociate cu boala glomerulară.

Abordarea pacientului cu hematurie este prezentată în Fig. 52.3.

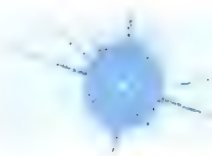




**FIGURA 52-3** Abordarea pacientului cu hematurie. ANCA, anticorpi citoplasmatici antineutrofili; ASLO, antistreptolizina O; CT, tomografie computerizată; HIV, virusul imunodeficienței umane; MBG, membrană bazală glomerulară. (După Lin J. și Benker B. M.: *HPIM-18*.)

### Piuria

Piuria poate însoți hematuria în bolile glomerulare inflamatorii. Piuria izolată este observată mai frecvent în asocieră cu o infecție a tractului urinar superior sau inferior. De asemenea, piuria apare în nefrita interstițială alergică (adeseori cu preponderența eozinofilelor), reacția transplantului și boli tubulointerstițiale nealergice, neinfecțioase, inclusiv boala renală ateroembolică. Detectarea unei piurii „sterile” (leucocite urinare în absența bacteriilor) în condiții clinice adecvate trebuie să ridice suspiciunea de tuberculoză renală.



## CAPITOLUL 53

### Durerea și inflamația articulară

Acuzele musculoscheletice sunt foarte frecvente în practica medicală din ambulator, fiind una dintre cauzele principale de dizabilitate și absenteism de la serviciu. Durerea articulară trebuie evaluată de o manieră uniformă, minuțioasă și logică pentru a se putea pune un diagnostic corect, a stabili testele necesare și tratamentul adecvat. Durerea și inflamația articulară pot fi manifestările unor boli care afectează în principal sistemul musculoscheletic sau pot reflecta o boală sistemică.

#### ■ EVALUARE ÎNIȚIALĂ A UNUI SIMPTOM MUSCULOSCHELETIC (VEZI FIG. 53-1)

1. *Articular versus nearticular.* Durerea este localizată la o articulație sau la o structură periarticulară, de exemplu țesut moale sau mușchi?
2. *Inflamator versus neinflamator.* Boala inflamatorie este sugerată de semne locale de inflamație (eritem, căldură, tumefacție), de caracteristici sistemice (rigiditate matinală, oboseală, febră, scădere în greutate) sau semne de inflamație la testele de laborator (trombocitoză, VSH sau proteina C-reactivă crescute).
3. *Acută ( $\leq 6$  săptămâni) versus cronică.*
4. *Localizată versus sistemică.*

#### ■ ANAMNEZĂ

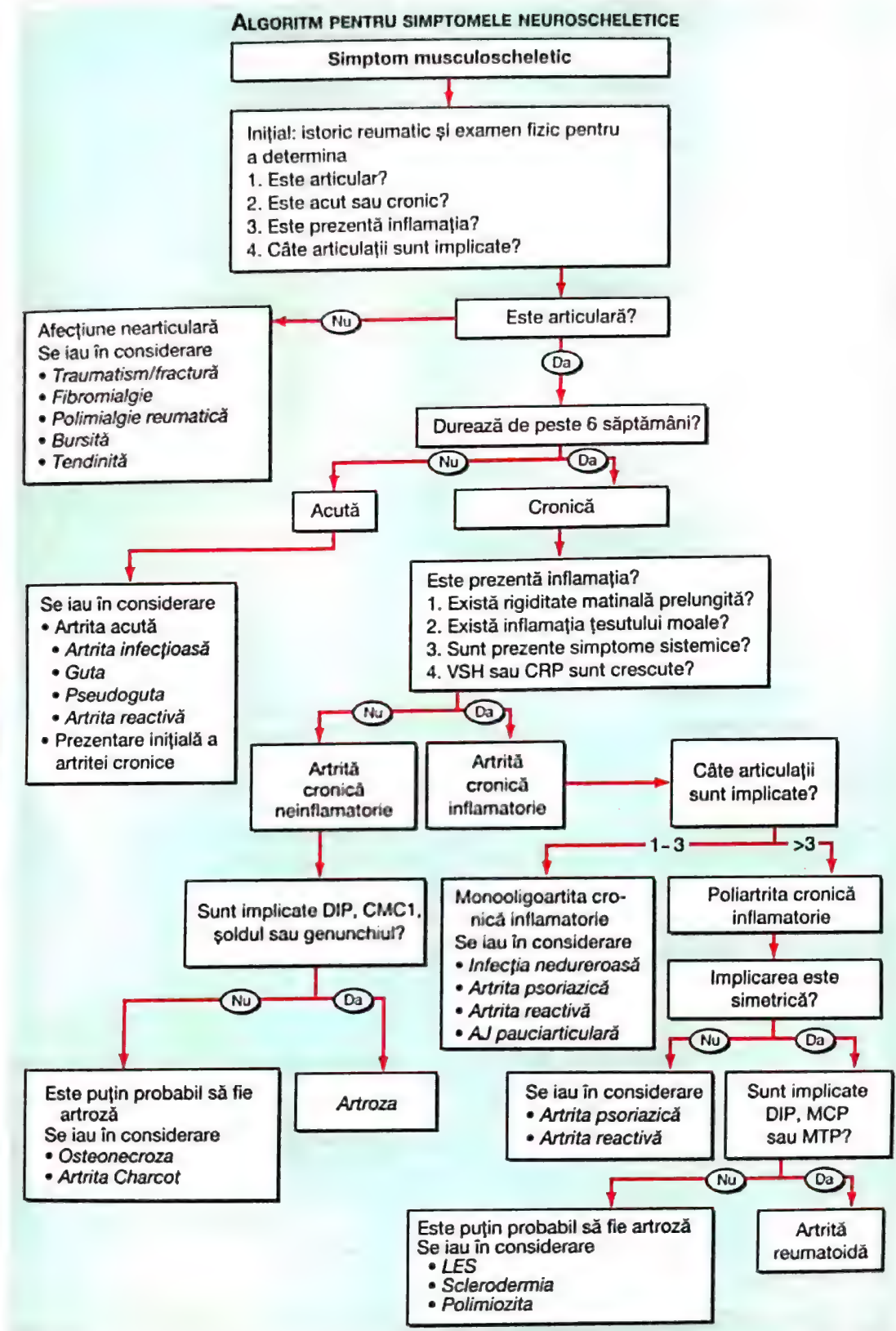
- Vârstă, sex, rasă și antecedente heredo-colaterale.
- Debutul simptomelor (brusc sau treptat), evoluție (cronică constantă, intermitentă, migratorie, cumulativă) și durată (acută versus cronică).
- Numărul și distribuția structurilor implicate: monoarticular (o articulație), oligoarticular (2-3 articulații), poliarticular ( $> 3$  articulații); simetria.
- Alte manifestări articulare: rigiditate matinală, efectul mișcărilor asupra simptomelor, caracteristici care ameliorează/agravează semnele și simptomele.
- Semne și simptome extraarticulare: de exemplu, febră, rash, scădere în greutate, modificări ale vederii, dispnee, diaree, disurie, parestezii și paralizii.
- Evenimente recente: de exemplu, traumatisme, administrarea de medicamente, călătorii, alte afecțiuni asociate.

#### ■ EXAMINARE FIZICĂ

Examinarea fizică completă este esențială: se acordă atenție specială tegumentelor, mucoaselor, unghiilor (poate evidenția prezența de mici găuri pe suprafața unghiilor în psoriazis), ochilor. De asemenea, se examinează complet și cu atenție articulațiile (atât cele implicate, cât și cele neimplicate), precum și structurile periarticulare; examinarea trebuie efectuată într-o manieră organizată, de la cap la picioare sau de la extremități spre interior față de scheletul axial; trebuie acordată atenție specială prezenței sau absenței:







**FIGURA 53-1** Algoritm pentru diagnosticul bolilor musculoscheletice; o abordare pentru a formula un diagnostic diferențial. AJ, artrită juvenilă; CMC, carpo-metacarpiene; CRP, proteina C-reactivă; DIP, interfalangiene distale; LES, lupus eritematos sistemic; MCP, viteză de sedimentare a hematiilor.

- căldurii și/sau a eritemului;
- tumefacției;
- îngroșării sinoviale;
- subluxației, a luxației sau a deformării articulației;
- instabilității articulare;

## INTERPRETAREA ANALIZEI LICHIDULUI SINOVIAL

Sunt obligatorii aspirația și analiza lichidului sinovial dacă este vorba de:

- Monoartrită (acută sau cronică)
- Traumatism cu revărsat articular
- Monoartrită la un pacient cu poliartrită cronică
- Suspiciune de infecție articulară, artrită indusă de cristale sau hemartroză

Analiza lichidului

- Aspect, vâscozitate
- Numărul leucocitelor
- Colorație Gram, culturi și sensibilitate (dacă se recomandă)
- Identificarea cristalelor prin microscopie polarizată

Revărsatul este hemoragic?

Nu

Da

Afecțiune articulară inflamatorie sau neinflamatorie

Se iau în considerare

- Traumatism sau afectare mecanică
- Coagulopatie
- Artropatie neuropatică
- Altele

Leucoite > 200/μL?

Nu

Da

Se iau în considerare afecțiuni articulare neinflamatorii

- Artroză
- Traumatism
- Altele

Se ia în considerare artrita septică sau inflamatorie

PMN > 75%?

Nu

Da

Se iau în considerare leziuni reumatice inflamatorii sau septice

- Obligatoriu colorație Gram, cultură

Sunt prezente cristale

Nu

Da

Identificarea cristalelor pentru diagnostic specific

- Gută
- Pseudogută

Leucoite > 50 000/μL?

Nu

Da

Probabil artrită inflamatorie

Posibil artrită septică

**FIGURA 53-2** Abordare algoritmică pentru utilizarea și interpretarea aspirației și a analizei lichidului sinovial. PMN, leucocite polimorfonucleare.



- limitării mișcărilor active sau pasive în articulație;
- crepitațiilor;
- modificărilor poliarticulare;
- modificărilor musculare (slăbiciune, atrofie).

### ■ EXAMENE DE LABORATOR

De obicei, evaluarea adițională este recomandată pentru afecțiuni monoarticulare, traumatice, inflamatorii, cronice sau pentru boli însoțite de modificări neurologice sau manifestări sistemice.

- Pentru toate afecțiunile, evaluarea include: HLG, VSH sau proteina C-reactivă.
- Când există manifestări clinice sugestive: factorul reumatoid, ANA, anticorpi antineutrofiliici citoplasmatici (ANCA), titrul antistreptolizinei O (ASLO), anticorpi Lyme.
- Când este suspicionată sau este prezentă o boală sistemică: teste funcționale renale/hepatice, examen de urină.
- Acidul uric: este util doar în diagnosticul de gută pentru inițierea tratamentului.
- CPK, aldolaza: se iau în considerare în caz de dureri și slăbiciune musculară.
- Aspirația și analiza lichidului sinovial: indicate întotdeauna pentru monoartrita acută sau când se suspicionează artropatia indusă de cristale sau infecțioasă. Lichidul sinovial este examinat din punct de vedere: (1) al aspectului și al vâscozității; (2) al numărului de celule cu formulă (se suspicionează artrita septică atunci când numărul de leucocite este  $> 50\,000/\mu\text{L}$ ); (3) al cristalelor utilizând microscopul cu polarizare; (4) al colorației Gram și al culturilor (Fig. 53-2).

### ■ DIAGNOSTIC IMAGISTIC

Radiografia convențională este utilă pentru diagnosticul și stadializarea afecțiunilor articulare (Tabelul 53-1).

Procedurile imagistice adiționale includ: ecografia, scintigrafia cu radionuclizi, CT și RMN, și pot fi utile în anumite cazuri clinice.

### ■ CONSIDERAȚII SPECIALE PENTRU PACIENȚII VÂRSTNICI

Evaluarea afecțiunilor articulare musculoscheletice la pacienții vârstnici reprezintă o provocare specială având în vedere debutul insidios și cronicitatea frecventă a afecțiunii, factorii de confuzie cu alte afecțiuni și variabilitatea crescută a multor teste diagnostice la acest grup de vârstă. Deși teoretic toate bolile musculoscheletice pot afecta persoanele vârstnice, anumite afecțiuni sunt în special

**TABELUL 53-1 APLICAȚII PENTRU RADIOGRAFIA CONVENȚIONALĂ ÎN BOALA ARTICULARĂ**

Traumatism

Suspiciune de infecție cronică articulară sau osoasă

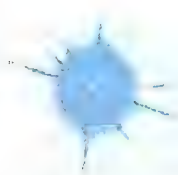
Dizabilitate articulară progresivă

Implicare monoarticulară

Evaluarea de bază a procesului articular cronic

Când sunt luate în considerare modificări terapeutice (de exemplu, pentru factorul reumatoid)

frecvente. Trebuie acordată atenție specială identificării consecințelor reumatice potențiale ale afecțiunilor medicale intercurrente și ale tratamentelor medicamentoase administrate atunci când se evaluează pacientul geriatric cu acuze musculoscheletice..



Pentru mai multe informații, vezi Cush J. J., Lipski P. E.: Approach to Articular and Musculoskeletal Disorders, cap. 331, p. 2818, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 54

### Durerile cervicale și dorsolombare

#### DURERILE DORSOLOMBARE

Costurile sociale pentru durerile dorsolombare în SUA sunt de aproximativ 100 de miliarde de dolari anual. Durerile dorsolombare reprezintă cea mai frecventă cauză de incapacitate la pacienții cu vârsta sub 45 de ani, reprezentând a doua cauză ca frecvență pentru vizitele la cabinetul medical în SUA; aproximativ 1% din populația SUA prezintă incapacitate din cauza durerilor dorsolombare.

#### TIPURI DE DURERI DORSOLOMBARE

- *Durerea locală* – este cauzată de întinderea structurilor sensibile la durere care comprimă sau irită terminațiile nervoase senzitive. Sediul durerii (rup-tură, întindere) este lângă zona vertebrală afectată.
- *Durerea iradiată la coloana vertebrală* – poate lua naștere din organele ab-dominale sau pelviene; nu este influențată de mișcările obișnuite.
- *Durerea de origine vertebrală* – este localizată la coloana lombară sau poate iradia în membrele inferioare sau fese. Afecțiunile coloanei vertebrale lom-bare pot determina durere care iradiază în regiunea lombară, în regiunea inghinală sau în partea anterioară a coapselor. Bolile care afectează coloana lombară inferioară pot declanșa dureri care iradiază în fese, partea posteri-oră și a coapselor și, rareori, în gambe sau în picioare.
- *Durerea lombară radiculară* – iradiază de la coloană în membrul inferior, pe teritoriul unei rădăcini nervoase. Tusea, strănutul, ridicatul de greutăți sau contracția musculaturii produc dureri.
- *Durerea asociată cu spasm muscular* – are diverse cauze; este însoțită de con-tractura mușchilor paravertebrali și posturi anormale.

#### EXAMINAREA FIZICĂ

Examinarea fizică include abdomenul, pelvisul și rectul pentru detecta-rea surselor viscerale de durere. Infecția poate evidenția scolioza sau spasmul muscular. Palparea deasupra segmentului spinal afectat poate provoca durere. Durerea care își are originea în șold poate fi confundată cu durerea lombară; rotația manuală internă și externă a șoldului, cu gamba și coapsa flectate repro-duce durerea la șold.

Semnul ridicării piciorului întins (RPI) – flexia pasivă a piciorului pe abdo-men cu gamba în extensie, pacientul fiind culcat pe spate; RPI produce întin-derea rădăcinilor nervoase L5 și S1 și a nervului sciatic, care trece posterior de



şold; RPI este pozitiv dacă manevra produce durere. Semnul RPI încrucişat este pozitiv când efectuarea acestei manevre la un picior provoacă durere în picior sau în fesa controlaterală. Semnul RPI inversat se obţine cu pacientul în picioare şi se efectuează extensia pasivă a coapsei; această manevră întinde rădăcinile nervoase L2-L4, plexul lombosacral şi nervul femural care trece anterior de şold.

Examenul neurologic implică şi căutarea atrofiei locale, a slăbiciunii, a pierderii reflexelor, a diminuării sensibilităţii cu distribuţie dermatomală. Caracteristicile radiculopatiei sunt prezentate în **Tabelul 54-1**.

**TABELUL 54-1 RADICULOPATII LOMBOSACRALE – ELEMENTE NEUROLOGICE**

Rădăcini nervoase lombo-sacrate	Modificări			Distribuţia durerii
	Reflexe	Senzitive	Motorii	
L2 <sup>a</sup>	—	Coapsă antero-superior	Psoas (flexia şoldului)	Coapsă anterior
L3 <sup>a</sup>	—	Coapsă antero-inferior Genunchi anterior	Psoas (hip flexion) Quadriceps (knee extension) Thigh adduction	Coapsă, genunchi anterior,
L4 <sup>a</sup>	Cvadriceps (genunchi)	Partea medială a gambei	Cvadriceps (extensia genunchiului) <sup>b</sup> Adducţia coapsei Tibial anterior (dorsiflexia piciorului)	Genunchi, gambă medial Coapsă anterolateral
L5 <sup>c</sup>	—	Faţa dorsală a piciorului Parte alaterală a gambei	Peronieri (dorsiflexia piciorului) <sup>b</sup> Tibial anterior (dorsiflexia piciorului) Gluteal mediu (abducţia şoldului) Flexorii dorsali ai halucelui	Partea laterală a gambei, partea dorsală a piciorului, partea posterolaterală a coapsei, fesele
S1 <sup>c</sup>	Gastrocnemian/solear (gleznă)	Suprafaţa plantară a piciorului Faţa laterală a piciorului	Gastrocnemian/solear (flexia plantară a piciorului) <sup>b</sup> Abductorul halucelui (flexia halucelui) <sup>b</sup> Gluteal mare (extensia coapsei)	Plante, partea posterioară a gambei, a coapsei, fesele

<sup>a</sup> Semnul „ridicării piciorului întins” inversat prezent – vezi examinarea coloanei vertebrale.

<sup>b</sup> Aceşti muşchi primesc majoritatea fibrelor nervoase de la această rădăcină.

<sup>c</sup> Semnul „ridicării piciorului întins” prezent – vezi examinarea coloanei vertebrale.

**TABELUL 54-2 DUREREA DORSOLOMBARĂ ACUTĂ: FACTORII DE RISC PENTRU O CAUZĂ STRUCTURALĂ IMPORTANTĂ**

### **Anamneză**

Durerea se agravează în repaus sau noaptea

Antecedente de cancer

Antecedente de infecție cronică (în special pulmonară, cutanată, de tract urinar)

Antecedente de traumatism

Incontinență

Vârsta > 70 de ani

Utilizarea de droguri intravenoase

Administrarea de corticosteroizi

Antecedente de deficit neurologic rapid progresiv

### **Examinare**

Febră neexplicată

Scădere în greutate neexplicată

Durere la percuția coloanei vertebrale

Masă abdominală, rectală sau pelviană

Semnul Patrick sau semnul percuției călcâiului

Semnul ridicării piciorului întins sau semnul ridicării piciorului întins inversat

Deficit neurologic focal progresiv

## **■ EXAMENE DE LABORATOR**

Studiile de laborator „de rutină” și radiografiile coloanei lombare sunt rareori necesare pentru durerea lombară acută (< 3 luni), dar sunt indicate atunci când sunt prezenți factorii de risc pentru o boală subiacentă gravă (**Tabel 54-2**). RMN și mielografia CT sunt testele de elecție pentru evaluarea anatomică a coloanei vertebrale. Electromiografia (EMG) și studiile de conducere nervoasă sunt utile pentru evaluarea funcțională a sistemului nervos periferic.

## **■ ETIOLOGIE**

### **Discopatia lombară**

Această afecțiune este o cauză frecventă de durere lombară sau de membru inferior, care apare mai frecvent la nivelurile L4-L5 și L5-S1. Pierderea sensibilității cu localizare pe un dermatom, reducerea sau absența reflexelor osteotendinoase profunde sau un pattern miotomal al slăbiciunii musculare sunt mai importante pentru localizare față de pattern-ul durerii. De obicei este unilaterală, poate fi bilaterală în cazul herniei de disc centrale mari, care comprimă câteva rădăcini nervoase și produce sindromul cozii de cal (**Cap. 200**).

Indicații pentru intervenție chirurgicală:

- Deficit motor progresiv la examenul fizic sau leziune progresivă a rădăcinii nervoase demonstrată la EMC.
- Sindromul cozii de cal sau compresia măduvei spinării indicate prin anomalii de funcționare ale colonului sau ale vezicii urinare.



Durere radiculară invalidantă în pofida tratamentului conservator: studiile arată că intervenția chirurgicală ameliorează rapid durerea, dar după 1-2 ani, nu există diferențe de tratament chirurgical.

### Stenoza vertebrală

Este determinată de îngustarea canalului vertebral, care produce claudicație neurogenă: durere dorsolombară în fesă și în picior, indusă de mers sau ortostatism și ameliorată de ortostatism. Simptomele sunt de obicei bilaterale. Spre deosebire de claudicația vasculară, simptomele sunt provocate de ortostatism, fără mers. Spre deosebire de boala discală, simptomele sunt ameliorate de poziția șezând. Deficitele neurologice focale sunt frecvente; deficite neurologice severe (paralizie, incontinență) sunt rare. Stenoza vertebrală este dobândită (75%), congenitală sau apare prin asociația dintre factorii congenitali și dobândiți.

- Pentru forma ușoară, tratamentul este simptomatic.
- Tratamentul chirurgical este luat în considerare când tratamentul medical nu ameliorează suficient durerea pentru a permite activitățile zilnice sau când sunt prezente semne neurologice de focar. Majoritatea pacienților tratați chirurgical prezintă o ameliorare a durerii lombare sau în membrul inferior; 25% dintre pacienți vor dezvolta stenoze recurente la 7-10 ani de la intervenție.

### Traumatismele

Întinderile și luxațiile coloanei lombare descriu leziuni minore, autolimitante, asociate cu durere dorsolombară. *Fracturile vertebrale* produse de traumatisme constau în despicare sau compresie anterioară a corpurilor vertebrale; de asemenea, se pot produce fracturi cominutive, implicând nu numai corpul vertebral, ci și elementele posterioare. Alterările neurologice se asociază frecvent cu fracturile vertebrale; este indicat tratamentul chirurgical precoce. În traumatismele moderate sau severe se recomandă CT pentru a evalua afectarea coloanei vertebrale; CT este superioară radiografiei de rutină pentru boala osoasă. Cea mai frecventă cauză a *fracturii netraumatice* este osteoporoza; alte cauze pot fi: osteomalacia, hiperparatiroidismul, mielomul multiplu sau carcinomul metastatic.

### Spondilolistesis

Spondilolistesis este alunecarea anterioară a corpului vertebral, lăsând în urmă elementele posterioare (mai frecvent L5 pe S1, mai rar L4 pe L5); poate produce durere lombară sau radiculopatie/sindromul cozii de cal (Cap. 200).

### Osteoartrita (spondiloza)

Se caracterizează prin durere lombară accentuată de mișcare și asociată cu rigiditate. Incidența crește cu înaintarea în vârstă; elementele radiologice nu se corelează cu intensitatea durerii: osteofitele sau osteofitele asociate cu afectarea discului vertebral cauzează și contribuie la producerea stenozei canalului medular central, a stenozei recesului lateral sau a îngustării găurii intervertebrale.

### Metastazele vertebrale

Durerea dorsolombară este simptomul neurologic cel mai frecvent la pacienții cu cancer sistemic și poate fi simptomul care determină pacientul să se prezinte la medic; tipic, durerea nu este ameliorată de repaus. Carcinomul metastatic, mielomul multiplu și limfoamele sunt tumori maligne care implică frecvent coloana vertebrală. RMN sau mielografia-CT sunt examenele care demonstrează metastazele la nivelul corpului vertebral; spațiul discal nu este implicat.

### Osteomielita vertebrală

Se caracterizează prin durere dorsolombară neameliorată de repaus, sensibilitatea vertebrală a segmentului implicat și creșterea VSH. Sursa primară a infecției este reprezentată de plămâni, tractul urinar sau piele; abuzul de droguri i.v. este un factor de risc. Sunt frecvente distrugerea corpurilor vertebrale și a spațiilor discale. Abcesul epidural lombar se manifestă prin durere dorsolombară și febră; examinarea fizică poate fi normală sau poate evidenția manifestări radiculare, implicarea măduvei spinării sau sindromul cozii de cal.

### Arahnoidita adezivă lombară

Această afecțiune poate urma unui răspuns inflamator la lezarea spațiului subarahnoidian; fibroza produce adeziuni ale rădăcinilor nervoase, evidențiate cel mai bine pe RMN; tratamentul are rezultate slabe.

### Afecțiuni autoimune

Sunt implicate spondilita anchilozantă, artrita reumatoidă, sindromul Reiter, artrita psoriazică și boala inflamatorie intestinală cronică. Spondilita anchilozantă este mai frecventă la pacienții de sex masculin cu vârsta < 40 de ani și se manifestă prin durere dorsolombară în timpul nopții și rigiditate matinală, VSH crescut și HLA-B27 prezent; durerea se ameliorează la mișcare, dar nu și în repaus.

### Osteoporoza

Osteoporoza se caracterizează prin pierderea importantă de masă osoasă în multe situații: hiperparatiroidism, utilizare cronică de corticosteroizi, imobilizare, alte afecțiuni medicale sau îmbătrânirea (în special la femei). Singura manifestare este durerea lombosacrală exacerbată de mișcare; durerea poate să apară și la nivelul coloanei toracice superioare.

### Bolile viscerale (Tabelul 54-3)

Bolile pelviene determină durere iradiată în regiunea sacrată, bolile abdominale joase – în regiunea toracică inferioară sau lombară superioară. Semnele locale sunt absente; mișcările normale ale coloanei nu sunt însoțite de durere. Ruptura unui anevrism aortic abdominal poate produce durere dorsolombară izolată.

**TABELUL 54-3 CAUZELE VISCERALE ALE DURERII DORSOLOMBARE**

Stomac (perete posterior) – veziculă biliară – calculi biliari

Pancreas – tumoră, chisturi, pancreatită

Retroperitoneală – hemoragie, tumoră, pielonefrită

Vasculară – anevrism de aortă abdominală, tromboză de venă sau arteră renală

Colon – colită, diverticulită, neoplasm

Ligamente uterosacrale – endometrioză, carcinom

Malpoziție uterină

Dureri menstruale

Infiltrație neoplazică a nervilor

Neuroză de iradiere (tumori/nervi)

Prostată – carcinom, prostatită

Renal – calculi renali, boală inflamatorie, neoplasm, infecție



Se pot asocia: durere dorsolombară cronică fără etiologie clară, afecțiuni psihice, abuzul de substanțe.

**TRATAMENT****Durerea dorsolombară****DUREREA DORSOLOMBARĂ ACUTĂ**

- Durere cu durată < 3 luni.
- Când lipsește durerea la nivelul membrelor inferioare, prognosticul este excelent; recuperarea completă se produce la 85% dintre cazuri.
- Managementul este controversat, deoarece există doar puține studii clinice bine controlate.
- Dacă „factorii de risc” sunt absenți (Tabel 54-2), tratamentul inițial este simptomatic și nu sunt necesare teste diagnostice.
- Studiile clinice nu au putut demonstra niciun beneficiu al repausului la pat > 2 zile. Posibilele beneficii ale reluării timpurii a activității sunt menținerea antrenamentului cardiovascular, îmbunătățirea nutriției discului și a cartilajului, îmbunătățirea rezistenței osoase și a forței musculare, și creșterea nivelului endorfinelor.
- Un tratament de durată scurtă prin manipulare spinală lombară sau fizioterapie reprezintă o opțiune rezonabilă.
- Lipsesc dovezile în sprijinul tratamentului lombalgiei prin acupunctură, ultrasunete, diatermie, stimulare nervoasă electrică transcutanată, biofeedback, magneți, tracțiune sau stimulare electrică.
- Autoaplicarea de gheață și căldură sau folosirea talonetelor sunt opționale având în vedere costul redus și riscurile.
- Infecțiile, fracturile, tumorile coloanei vertebrale și deficitul neurologic rapid progresiv necesită evaluare diagnostică rapidă.
- Tratamentul medicamentos al durerii dorsolombare include AINS și acetaminofen (Cap. 6).
- Relaxantele musculare (ciclobenzaprina) pot fi utile, dar au ca efect secundar sedarea.
- Analgezicele opioide nu s-au dovedit mai eficiente față de AINS sau acetaminofen în tratamentul durerilor dorsolombare.
- Nu există dovezi în sprijinul utilizării glucocorticoizilor administrați p.o. sau injectabili epidural.

**DUREREA DORSOLOMBARĂ CRONICĂ**

- Este definită ca durere cu durată > 12 săptămâni; diagnosticul diferențial include majoritatea afecțiunilor descrise în acest capitol.
- Multe boli care determină lombalgia cronică sunt diagnosticate prin combinarea studiilor neuroimagistice cu cele electrofiziologice (EMG/conducere nervoasă); diagnosticul de radiculopatie este mult mai sigur când există concordanță între rezultatele evaluării neuroimagistice, ale EMG și ale examenului neurologic. Tratamentul nu trebuie să se bazeze numai pe elementele neuroimagistice: până la 33% dintre adulții tineri asimptomatici prezintă hernie de disc lombar vizibilă la CT sau RMN.
- Managementul nu se poate baza doar pe o simplă abordare algoritmică. În general, tratamentul se bazează pe identificarea cauzei subiacente; când nu este găsită o cauză specifică, este necesar tratament conservator.
- Tratamentul medicamentos și măsurile privind confortul pacientului sunt similare celor pentru lombalgia acută.

- Studiile clinice susțin utilizarea programelor de exerciții fizice; sunt eficiente pentru reîntoarcerea pacienților la lucru, pentru diminuarea durerii și pentru îmbunătățirea distanțelor de mers.
- Ar putea fi folosită și terapia cognitiv-comportamentală, dar rezultatele pe termen lung sunt neclare.
- Terapiile alternative, incluzând manipularea spinală, acupunctura și masajul, sunt frecvent folosite, dar studiile clinice în ceea ce privește eficiența acestora au rezultate incerte.
- Unii pacienți au raportat erducerea durerii pe termen scurt în cazul stimulării nervoase electrice percutanate, dar un studiu clinic recent nu a reușit să-i demonstreze eficacitatea.
- Injectarea de glucocorticoizi epidural și la nivelul fațetelor articulațiilor intervertebrale nu este eficientă în absența radiculopatiei.
- Intervenția chirurgicală în lombalgia cronică fără radiculopatie este controversată, studiile clinice nedemonstrând eficacitatea acesteia.

## DUREREA CERVICALĂ ȘI DE UMĂR

Durerea cervicală apare în mod neobișnuit în afecțiuni ale coloanei cervicale și ale țesuturilor moi ale gâtului; în mod tipic este declanșată de mișcările gâtului și poate fi însoțită de sensibilitate focală și de limitarea mișcărilor.

### ■ ETIOLOGIE

#### Traumatismele coloanei cervicale

Traumatismele coloanei cervicale (fracturi, subluxații) au risc de compresie; imobilizarea imediată a gâtului este esențială pentru a minimaliza deplasările segmentelor vertebrale cervicale instabile.

Leziunea flexie-extensie („whiplash”) este cauzată de traumatisme (de obicei, accidente de mașină), care determină leziuni musculoligamentare cervicale prin hiperflexie sau hiperextensie. Acest diagnostic exclude pacienții cu fracturi, hernie de disc, traumatisme craniene, manifestări neurologice focale sau alterarea stării de conștiență.

#### Discopatia cervicală

Hernia de disc cervicală inferioară este o cauză frecventă de durere și paretezii cervicale, de umăr, de braț și de mână. De regulă, apar durere cervicală (accentuată de mișcările gâtului), rigiditate și limitarea amplitudinii mișcărilor gâtului. Compresia rădăcinilor nervoase poate determina iradierea durerii în umăr sau în braț. Extensia și rotația laterală a gâtului (semnul lui Spurling) pot îngusta orificiul intervertebral, reproducând simptomele radiculare. La adulții tineri, compresia acută a rădăcinii nervoase cervicale de un disc herniat este deseori posttraumatică. *Radiculopatia subacută* este mai puțin probabil să fie legată de un incident traumatic și poate implica atât boala discală, cât și spondiloza. Manifestările clinice ale leziunilor rădăcinilor nervoase cervicale sunt prezente în [Tabelul 54-4](#).

#### Spondiloza cervicală

Artroza coloanei cervicale poate determina durere cervicală care iradiază occipital, în umeri și în brațe; de asemenea, poate produce cefalee occipitală. Radiculopatia se poate asocia cu mielopatia. O senzație de electrocutare provocată de flexia gâtului, care iradiază în jos pe coloană (simptomul Lehermitte) arată de obicei afectarea medulară. RMN-ul sau mielografia-CT evidențiază anomalii anatomice, iar EMG și studiile de conducere nervală sunt utile pentru cuantificarea severității și pentru a localiza nivelul leziunii rădăcinii nervoase.



**TABELUL 54-4 RADICULOPATIILE CERVICALE – ELEMENTE NEUROLOGICE**

Rădăcina ner-voasă cer- vicală	Modificări			
	Reflexe	Senzitive	Motorii	Distribuția durerii
C5	Biceps	Deasupra părții laterale a deltoidului	Supraspinos <sup>a</sup> (abducția inițială a brațului) Infraspinos <sup>a</sup> (rotația externă a brațului) Deltoid <sup>a</sup> (abducția brațului) Biceps (flexia brațului)	Partea laterală a brațului, partea medială a scapulei
C6	Biceps	Police, index Partea radială a mâinii/ antebrațului	Biceps (flexia brațului) Rotundul pronator (rotație internă a antebrațului)	Partea laterală a antebrățului, po- lice și index
C7	Triceps	Degetul mijlociu Partea dorsală a antebrățului	Triceps <sup>a</sup> (extensia brațului) Extensorii pumnului <sup>a</sup> Extensorii degetelor <sup>a</sup> (extensia degetelor)	Partea posterioară a brațului, a antebrățului, partea laterală a mâinii
C8	Flexor al dege- telor	Degetul mic Partea medială a mâinii și a antebrățului	Abductorul scurt al policelui (abducție D1) Primul interosos dorsal (abducție D2) Abductorul degetului mic (abducție D5)	Degetele 4 și 5, partea medială a antebrățului
T1	Flexor al dege- telor	Axila și partea medială a brațului	Abductorul scurt al policelui (abducție D1) Primul interosos dorsal (abducție D2) Abductorul degetului mic (abducție D5)	Partea medială a brațului, axila

<sup>a</sup> Acești mușchi primesc majoritatea fibrelor nervoase din rădăcina de la același nivel.

## Alte cauze de durere cervicală

Acestea sunt: *artrita reumatoidă* a articulațiilor apofizelor cervicale, *spondilita anchilozantă*, *herpes zoster*, *neoplasmele metastatice* în coloana cervicală, *infecțiile* (osteomielita și abcesul epidural) și *boala osoasă metabolică*. Durerea cervicală poate iradia, de asemenea, de la inimă în ischemia arterei coronariene (sindromul angios cervical).

## Apertura toracică

Apertura toracică este o regiune anatomică ce conține prima coastă, artera și vena subclavie, plexul brahial, clavicula și apexul pulmonar. Lezarea acestor structuri determină durere în jurul umărului și a regiunii supraclaviculare indusă de anumite mișcări și poziții. *Sindromul neurogen* de apertură toracică este rar, fiind rezultatul compresiei trunchiului inferior al plexului brahial printr-o bandă anormală de țesut; tratamentul constă în separarea chirurgicală a benzii de țesut. *Sindromul arterial de apertură toracică* rezultă prin compresia arterei subclavie de către o coastă cervicală; tratamentul constă în tromboliză sau anticoagulare și excizia chirurgicală a coastei cervicale. *Sindromul discutabil de apertură toracică* este prezent la un număr mare de pacienți cu durere cronică de braț și de umăr de origine necunoscută; tratamentul chirurgical este controversat, fiind frecvent fără rezultat.

## Nervii și plexul brahial

Durerea prin lezarea plexului brahial sau a nervilor periferici poate fi uneori confundată cu durerea de origine cervicală. *Infiltrarea neoplazică* poate produce acest sindrom, ca și *fibroza postiradiere* (durerea este prezentă mai rar). *Nevrita acută brahială* constă în debutul acut al unei dureri severe de umăr sau scapulare, urmată în câteva zile de slăbiciunea părții proximale a brațului și a centurii scapulare inervate de trunchiul superior al plexului brahial; debutul afecțiunii este adeseori precedat de infecție sau vaccinare.

## Umărul

Dacă lipsesc semnele de radiculopatie, atunci diagnosticul diferențial include durere mecanică de umăr (tendinită, bursită, leziuni ale tecii mușchilor rotatori, dislocăție, capsulită adezivă și prinderea tecii sub acromion) și durere iradiată [iritare subdiafragmatică, angină, tumora Pancoast (zona apicală a plămânului)]. Adesea, durerea mecanică se agravează noaptea, este asociată cu sensibilitatea locală a umărului și este agravată de abducția, rotația internă sau extensia brațului.

### TRATAMENT

#### Durerea cervicală și de umăr

- Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al discopatiei cervicale sunt similare cu cele ale discopatiei lombare; totuși, în cazul afectării cervicale, se recomandă o abordare mai agresivă dacă injuria măduvei spinării este gravă.

### DURERE CERVICALĂ FĂRĂ RADICULOPATIE

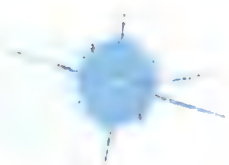
- În majoritatea cazurilor de durere cervicală, ameliorarea simptomatologiei se produce spontan.
- Tratamentul simptomatic al durerii cervicale constă în administrarea de analgezice.
- Dacă durerea nu este determinată de un traumatism, exercițiile fizice sub supraveghere specializată par să fie eficiente.
- Nu există dovezi clare care să susțină eficacitatea fuziunii cervicale sau a artroplastiei de disc cervical.



- Niciun studiu clinic nu a demonstrat eficacitatea neurotomiei cu radio-frecvență sau a injecțiilor la nivelul fațetelor articulațiilor intervertebrale cervicale.

### DUREREA CERVICALĂ CU RADICULOPATIE

- Istoricul natural este favorabil, multe cazuri prezintă ameliorări spontane fără o terapie specifică.
- Tratamentul inițial constă în administrarea de AINS cu sau fără asocierea de relaxante musculare.
- Gulerele cervicale moi au eficacitate modestă în limitarea mișcărilor care exacerbează durerea.
- Tratamentul pentru spondiloza cervicală cu radiculopatie cervicală compresivă constă în decompresie chirurgicală pentru a stopa progresia semnelor neurologice.
- Opțiunile chirurgicale pentru *hernia de disc cervical* constau în discectomie cervicală anterioară, laminectomie cu discectomie, discectomie cu fuziune și artroplastie discală. Riscurile cumulative ale radiculopatiei sau ale mielopatiei subiacente la nivelul segmentelor cervicale adiacente fuziunii sunt de aproximativ 3% pe an.
- Indicațiile pentru intervenție chirurgicală includ deficitul motor radicular progresiv, durere care limitează funcționarea și care nu răspunde la tratament conservator, sau compresia medulară.



Pentru mai multe informații, vezi Engstrom J. W., Deyo R. A.: Back and Neck Pain, cap. 15, p. 129, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 55

### Cefaleea

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Cefaleea

Cefaleea este unul dintre principalele motive pentru care pacienții solicită consult medical. Cefaleea poate fi primară sau secundară (Tabel 55-1). Primul punct care trebuie rezolvat în cazul cefaleei este de a face distincția între cauzele benigne și cele potențial periculoase. Simptomele care determină suspiciunea pentru o cauză gravă sunt prezentate în Tabelul 55-2. Intensitatea durerii are rareori valoare diagnostică; majoritatea pacienților care se prezintă la camera de gardă cu cea mai puternică cefalee din viața lor au, de fapt, o migrenă. Localizarea cefaleei poate sugera implicarea structurilor locale (durere în zona temporală în arterita cu celule gigantice, durere facială în sinuzită). Un anevrism rupt (debut instantaneu), cefaleea tip cluster (maximă în 3-5 minute) și migrena (debut în câteva minute până la câteva ore) au curbe de intensitate-timp diferite. Cefaleea declanșată de factori de mediu sugerează o cauză benignă.

**TABELUL 55-1 CAUZE FRECVENTE DE CEFALEE**

Cefalee primară		Cefalee secundară	
Tip	%	Tip	%
De tensiune	69	Infecție sistemică	63
Migrena	16	Traumatism cranian	4
Idiopatică violentă	2	Boli vasculare	1
La efort	1	Hemoragie subarahnoidiană	<1
Tip cluster	0,1	Tumoră cerebrală	0,1

Sursă: după J. Olsen și colab.: *The Headaches*, Philadelphia, Lippincot, Williams și Wilkins, 2005.

Examenul neurologic complet este important în evaluarea cefaleei. Dacă examinarea evidențiază modificări sau se suspectează o cauză subiacentă gravă, se recomandă ca prim pas un examen imagistic (CT sau RMN). Puncția lombară (PL) se poate efectua când se suspectează meningita (rigiditatea gâtului, febră) sau hemoragia subarahnoidiană (după studii imagistice negative). De asemenea, trebuie evaluată starea psihologică a pacientului deoarece există o relație între durere și depresie.

#### ■ MIGRENA

Migrena este un sindrom benign și recurent cu cefalee asociată cu alte disfuncții neurologice în diferite asocieri. A doua ca frecvență după cefaleea de tensiune, migrena afectează anual aproximativ 15% dintre femei și 6% dintre bărbați. Criteriile de diagnostic pentru migrenă sunt prezentate în [Tabelul 55-3](#). De obicei, debutează în copilărie, adolescență sau perioada de adult tânăr; totuși atacul inițial poate apărea la orice vârstă. Istoricul familial este adesea pozitiv. Femeile au o sensibilitate crescută în perioada ciclului menstrual. Triada caracteristică clasică este: simptome premonitorii vizuale (scotoame, fotopsie), senzoriale sau motorii; cefalee pulsatilă unilaterală, greață și vărsături. Majoritatea

**TABELUL 55-2 SIMPTOMELE CEFALEEI CARE SUGEREAZĂ O AFECȚIUNE SUBIACENTĂ GRAVĂ**

„Cea mai puternică” cefalee
Prima criză severă de cefalee
Agravare subacută în câteva zile sau săptămâni
Anomalii la examinarea neurologică
Febră sau semne sistemice inexplicabile
Vărsături care preced cefaleea
Durere indusă de aplecare, ridicare, tuse
Durere care perturbă somnul sau apare imediat după trezirea din somn
Boală sistemică cunoscută
Debut după vârsta de 55 de ani
Durere asociată cu sensibilitatea locală, de exemplu regiunea arterei temporale



**TABELUL 55-3 CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU MIGRENĂ**

Crize repetate de cefalee care durează 4-72 de ore la pacienții cu examinare fizică normală, fără alte cauze rezonabile de cefalee și:

Cel puțin două dintre următoarele caracteristici	Plus 1 dintre următoarele caracteristici
--	--

Durere unilaterală	Greață/vărsături
Durere pulsatilă	Fotofobie și fonofobie
Durere agravată de mișcare	
Intensitate moderată sau severă	

**Sursă:** Adaptat după International Headache Society Classification (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004).

pacienților nu prezintă aură vizuală sau alte simptome premonitorii și, de aceea, se consideră că au „migrenă comună”. Foto- și fonofobia sunt prezente frecvent; de asemenea, pot apărea vertijul, precum și tulburări neurologice focale fără cefalee sau vărsături (echivalente migrenei). Caracteristică este criza migrenoasă care durează 4-72 de ore, ca și ameliorarea după somn. Atacurile pot fi declanșate de lumina puternică, strălucitoare, zgomote puternice, foame, stres, efort fizic, fluctuații hormonale, privare de somn, alcoolul și alte stimulente chimice.

**TRATAMENT****Migrena**

- Pentru tratamentul migrenei, sunt posibile trei abordări: nefarmacologice (de exemplu, evitarea declanșatorilor specifici pentru pacient (informații pentru pacienți sunt disponibile pe [www.achinet.org](http://www.achinet.org)), tratamentul medicamentos al crizelor acute (Tabel 55-4 și 55-5) și tratamentul profilactic (Tabel 55-6).
- Tratamentul medicamentos este necesar pentru majoritatea pacienților cu migrenă, dar pentru unii este suficientă evitarea sau managementul factorilor declanșatori din mediu.
- Principiile generale ale tratamentului medicamentos sunt:
  - Rata răspunsului variază între 50% și 70%.
  - Alegerea inițială a medicamentului este empirică – influențată de vârstă, afecțiunile coexistente și profilul efectelor secundare.
  - Pot fi necesare mai multe luni pentru a evalua eficacitatea tratamentului profilactic pentru fiecare medicament.
  - Când pentru un atac acut este necesară medicație suplimentară la 60 de minute după prima doză, doza inițială pentru următoarea criză trebuie crescută.
- Crizele ușoare și moderate de migrenă răspund adesea la AINS eliberate fără rețetă când sunt administrate precoce.
- Triptanii sunt larg utilizați în tratamentul migrenei, dar după ameliorarea inițială poate apărea durere recurentă.
- În cazul utilizării derivaților de ergot, cefaleea recurentă este mai rară, dar efectele secundare sunt mai frecvente.
- Pentru profilaxie, antidepresivele triciclice reprezintă o bună alegere pentru persoanele tinere cu dificultăți de inițiere a somnului; verapamilul este frecvent folosit ca medicament de primă linie pentru profilaxia la vârstnici.

**TABELUL 55-4 TRATAMENTUL MIGRENEI ACUTE**

Medicament	Denumire comercială	Doză
<b>Analgezice simple</b>		
Acetaminofen, aspirină, cofeină	Excedrin Migraine	Două capsule sau tablete la 6 ore (maxim 8/zi)
<b>AINS</b>		
Naproxen	Aleve, Anaprox, generic	220-550 mg p.o. x 2/zi
Ibuprofen	Advil, Motrin, generic	400 mg p.o. la 3-4 ore
Acid tolfenamic	Clotam Rapid	200 mg p.o.. Se poate repeta x 1 după 1-2 ore
<b>Agoniști 5-HT<sub>1</sub></b>		
<b>Administrare orală</b>		
Ergotamină	Ergomar	0 tabletă de 2 mg sublingual la debut și la 30 de minute (maxim 3/zi), 5 pe săptămână
Ergotamină 1 mg, cofeină 100 mg	Ercaf, Wigraine	1-2 tablete la debut, apoi o tabletă la 30 de minute (maxim 6/zi, 10 pe săptămână)
Naratriptan	Amerge	0 tabletă de 2,5 mg la debut; se poate repeta o dată după 4 ore
Rizatriptan	Maxalt Maxalt-MLT	0 tabletă de 5 sau 10 mg la debut; se poate repeta după 2 ore (maxim 30 mg/zi)
Sumatriptan	Imitrex	0 tabletă de 50 sau 100 mg la debut; se poate repeta după 2 ore (maxim 200 mg/zi)
Frovatriptan	Frova	0 tabletă de 2,5 mg la debut; se poate repeta după 2 ore (maxim 5 mg/zi)
Almotriptan	Axert	0 tabletă de 12,5 mg, se poate repeta după 2 ore (maxim 25 mg/zi)
Elitriptan	Relpax	40 sau 80 mg
Zolmitriptan	Zomig Zomig Rapimelt	0 tabletă de 2,5 mg la debut; se poate repeta după 2 ore (maxim 10 mg/zi)
<b>Administrare intranazală</b>		
Dihidroergotamină	Migranal Nasal Spray	Înainte de folosirea spray-ului, pompa trebuie amorsată de 4 ori; se administrează o doză (0,5 mg), apoi după 15 minute se administrează o a doua pulverizare
Sumatriptan	Imitrex Nasal Spray	0 pulverizare nazală (5-20 mg) ca 4 pulverizări de 5 mg sau o singură pulverizare de 20 mg (se poate repeta o singură dată după 2 ore; nu se depășește doza de 40 mg/zi)



TABELUL 55-4 TRATAMENTUL MIGRENEI ACUTE (CONTINUARE)

Medicament	Denumire comercială	Dozaj
Zolimitriptan	Zomig	0 singură pulverizare de 5 mg (se poate repeta o dată după 2 ore; nu se depășește doza de 10 mg/zi)
<b>Administrare parenterală</b>		
Dihidroergotamină	DHE-5	1 mg i.v., i.m. sau s.c. la debut și la o oră (maxim 3 mg/zi, 6 mg/săptămână)
Sumatriptan	Imitrex Injection	6 mg s.c. la debut (se poate repeta o dată după o oră, maxim 2 doze pe 24 de ore)
<b>Antagoniști dopaminergici</b>		
<b>Administrare orală</b>		
Metoclopramid	Reglan <sup>a</sup> , generic <sup>a</sup>	5-10 mg/zi
Proclorperazină	Compazine <sup>a</sup> , generic <sup>a</sup>	1-25 mg/zi
<b>Administrare parenterală</b>		
Clorpromazină	Generic <sup>a</sup>	0,1 mg/kg corp i.v., 2 mg/minut; maxim 35 mg/zi
Metoclopramid	Reglan <sup>a</sup> , generic <sup>a</sup>	10 mg/zi i.v.
Proclorperazină	Compazine <sup>a</sup> , generic <sup>a</sup>	10 mg/zi i.v.
<b>Altele</b>		
<b>Administrare orală</b>		
Acetaminofen, 325 mg, <i>plus</i> dicloralfenazonă 100 mg, <i>plus</i> izometepten, 65 mg	Midrin, Duradrin, Generic	Două capsule la debut, urmate de o capsulă la o oră (maxim 5 capsule)
<b>Administrare intranasală</b>		
Butorfanol	Stadol <sup>a</sup>	1 mg (o pulverizație într-o nară); se poate repeta dacă este necesar la 1-2 ore
<b>Administrare parenterală</b>		
Narcotice	Generic <sup>a</sup>	Sunt multe preparate și dozaje; vezi Tabelul 6-2

<sup>a</sup> Nu toate medicamentele sunt recomandate specific de FDA pentru migrenă. Trebuie consultate recomandările locale.

**Notă:** antiemeticele (de exemplu, doperidonă 10 mg sau ondansetron 4 sau 8 mg) sau prokineticele (de exemplu, metoclopramid 10 mg) sunt uneori utile.

**Abrevieri:** AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; 5-HT, 5-hidroxitriptamină.

**TABLE 55-5** STRATIFICAREA CLINICĂ A TRATAMENTULUI PENTRU MIGRENA ACUTĂ

Situația clinică	Opțiuni de tratament
AINS/analgezice ineficiente	<b>Primul nivel</b> Sumatriptan 50 mg sau 100 mg p.o. Almotriptan 12,5 mg p.o. Rizatriptan 10 mg p.o. Eletriptan 40 mg p.o. Zolmitriptan 2,5 mg p.o. <b>Efect lent/tolerabilitate mai bună</b> Naratriptan 2,5 mg p.o. Frovatriptan 2,5 mg p.o. <b>Cefalee ocazională</b> Ergotamină 1-2 mg p.o. Dihidroergotamină spray nazal 2 mg Zolmitriptan 5 mg spray nazal Sumatriptan 20 mg spray nazal Rizatriptan 10 mg MLT cașetă Ergotamină 2 mg (mai eficientă PR/de obicei cu cofeină) Naratriptan 2,5 mg p.o. Almotriptan 12,5 mg p.o. Naratriptan 2,5 mg Almotriptan 12,5 mg Zolmitriptan 5 mg spray nazal Sumatriptan 25 mg PR Sumatriptan 6 mg s.c.
Greață timpurie sau dificultăți în administrarea tabletelor	
Cefalee recurentă	
Tolerare slabă a tratamentelor acute	
Vărsături precoce	
Cefalee legată de menstruații	<b>Profilaxie</b> Ergotamină p.o. seara Estrogen-plasturi <b>Tratament</b> Triptani Dihidroergotamină spray nazal Zolmitriptan 5 mg spray nazal Sumatriptan 6 mg s.c. Dihidroergotamină 1 mg i.m.
Dezvoltare foarte rapidă a simptomelor	



**TABELUL 55-6 TRATAMENTUL PROFILACTIC ÎN MIGRENĂ<sup>a</sup>**

Medicament	Doză	Efecte secundare selectate
Pizotifen <sup>b</sup>	0,5-2 mg/zi	Câștig în greutate Amețeli
Beta-blocante		
Propranolol	40-120 mg x 2/zi	Energie redusă Oboseală Simptome posturale Contraindicat în astmul bronșic
Triciclice		
Amitriptilină	10-75 mg seara	Amețeli
Dothiepin	25-74 mg seara	
Nortriptilină <sup>c</sup>	25-75 mg seara	
Anticonvulsivante		
Topiramat	25-200 mg/zi	Parestezii Simptome cognitive Scădere în greutate Glaucom Atenție în caz de nefrolitiază
Valproat	400-600 mg x 2/zi	Amețeli Câștig în greutate Tremor Căderea părului Malformații fetale Anomalii hepatice sau hematologice
Gabapentin	900-3 600 mg/zi	Amețeli Sedare
Medicamente serotoninergice		
Metisergid	1-4 mg/zi	Amețeli Crampe în membrele inferioare Căderea părului Fibroză retroperitoneală (la fiecare 6 luni este nevoie de o lună de pauză)
Flunarizin <sup>b</sup>	5-15 mg/zi	Amețeli Câștig în greutate Depresie Parkinsonism

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 55-6 TRATAMENTUL PROFILACTIC ÎN MIGRENĂ<sup>a</sup> (CONTINUARE)**

Medicament	Doză	Efecte secundare selectate
Fără dovezi concludente furnizate de studii controlate		
Verapamil		
Studiile controlate nu au demonstrat niciun efect		
Nimodipină		
Clonidină		
ISRS: fluoxetină		

<sup>a</sup> Medicamentele utilizate profilactic sunt prezentate cu dozele tipice și efectele secundare frecvente. Nu toate medicamentele sunt aprobate de FDA; trebuie urmate recomandările locale.

<sup>b</sup> Nu sunt disponibile în SUA.

<sup>c</sup> Unii pacienți pot avea nevoie doar de o doză totală de 10 mg, deși, în general, sunt necesare 1-1,5 mg/kg corp.

### Cefaleea de tensiune

Apare la toate grupele de vârstă. Durerea este descrisă ca un disconfort bilateral, asemănător strângerii puternice a unui bandaj. Durerea poate persista câteva ore sau zile, de obicei, evoluează lent.

- Pentru tratament se administrează analgezice (de exemplu, acetaminofen, AINS sau aspirină).
- Adesea este corelată cu stresul; răspunde la abordări comportamentale, de exemplu, relaxare.
- Amitriptilina poate fi utilă pentru profilaxia cefaleei de tensiune cronică (> 15 zile pe lună).

### Cefaleea tip cluster

Este o formă rară de cefalee, frecvența fiind de 0,1% în populație. Se caracterizează prin durere recurentă, profundă, unilaterală. Atacurile dureroase se asociază frecvent cu lăcrimare unilaterală, congestie conjunctivală și nazală. Tulburările vizuale, greața și vărsăturile sunt rare. Spre deosebire de migrenă, pacientul cu cefalee tip cluster are tendința să se miște în timpul crizei. O trăsătură importantă este periodicitatea. Se manifestă prin 1-2 episoade unilaterale de durată scurtă pe un interval de 8-10 săptămâni anual, urmate de intervale fără cefalee de până la un an. Alcoolul declanșează atacurile în 70% dintre cazuri.

- Pentru profilaxie se administrează verapamil (40-80 mg x 2/zi pentru început), litu (400-800 mg/zi), prednison (60 mg/zi pentru 7 zile, doză care se scade în 21 de zile) sau ergotamină (1-2 supozitoare cu 1-2 ore înainte de criza estimată).
- Oxigenoterapia cu flux crescut (10-12 L/minut pentru 15-20 de minute) sau sumatriptanul (6 mg s.c. sau spray nazal 20 mg) sunt utile pentru criza acută.
- Stimularea cerebrală profundă a substanței cenușii din hipotalamusul posterior, ca și stimularea nervului occipital (care este o abordare mai puțin invazivă) se pot aplica în cazurile refractare.



### Cefaleea posttraumatică

Apare de obicei după un accident de automobil, dar și în urma altor traumatisme craniene; cel mai frecvent, nu este însoțită de leziuni severe sau pierderea stării de conștiință. Simptomele (cefalee, amețeală, tulburări de memorie și de concentrare, stare de iritabilitate) se remit după câteva săptămâni sau luni. Tipic, examenul neurologic și studiile imagistice sunt normale. Nu se asociază o tulburare funcțională; cauza nu este cunoscută, iar tratamentul nu dă rezultate.

### Cefaleea produsă de puncția lombară

Cefaleea ulterioară puncției lombare începe în decurs de 48 de ore după PL; incidența este de 10-30% dintre PL. În majoritatea cazurilor se remite spontan în  $\leq 7$  zile. Durerea de cap este pozițională: începe când pacientul stă în șezut sau se ridică în picioare, și se reduce în clinostatism. Tratamentul cu cofeină p.o. sau i.v. (500 mg i.v. în 2 ore) va stopa durerea de cap la 85% dintre pacienți; o suplینire vasculară epidurală are efect imediat în cazurile refractare.

### Cefaleea provocată de tuse

Este caracterizată prin cefalee care apare după tuse, aplicare, ridicare, strănut sau flexia capului; persistă câteva minute; mai frecventă la bărbați în comparație cu femeile. De obicei benignă, dar poate reflecta o leziune de masă în fosa posterioară; de aceea, se recomandă RMN-ul cerebral.

### Cefaleea care răspunde la indometacin

Cele mai frecvente afecțiuni care răspund foarte bine la indometacin sunt:

- *Hemicrania paroxistică*: episoade de cefalee de scurtă durată, frecvent unilaterale, severe, retrorbitale și asociate cu fenomene vegetative (lăcrimare și congestie nazală).
- *Hemicrania continuă*: durere moderată și continuă, asociată cu fluctuații de durere severă și manifestări vegetative.
- *Cefaleea violentă primară*: cefalee de intensitate mare, care implică rareori și fața și care se instalează în secunde sau minute.
- *Cefaleea primară produsă de tuse*.
- *Cefaleea primară de efort*: are manifestări similare cu cefaleea produsă de tuse; de obicei, este precipitată de orice formă de activitate fizică.

### ■ DUREREA FACIALĂ

Cea mai frecventă cauză de durere facială este dentară; este declanșată de alimente calde, reci sau dulci. Expunerea repetată la frig induce durerea de dinți. Nevralgia de trigemen constă într-o durere paroxistică, asemănătoare unui șoc electric în teritoriul de distribuție al nervului trigemen; nevralgia occipitală este o durere lancinantă în zona occipitală. Aceste afecțiuni sunt discutate în Cap. 199.

Pentru mai multe informații, vezi Goadsby P. J., Raskin N. H: Headache, cap. 14, p. 112, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 56

## Sincopa

*Sincopa* este definită ca o pierdere tranzitorie, autolimitantă a stării de conștiință și a tonusului postural, cauzată de scăderea fluxului sangvin cerebral. Poate apărea brusc, fără semne de avertizare, sau poate fi precedată de simptome presincopale (stare de confuzie sau senzație de leșin, slăbiciune, oboseală, greață, vedere încețoșată, zgomote în urechii sau transpirații). Pacientul prezintă paloare, pulsul este slab, rapid sau neregulat. Respirația este aproape imperceptibilă; pot apărea mioclonii sau mișcări clonice tranzitorii. Recuperarea stării de conștiință se produce rapid dacă pacientul este plasat în clinostatism și perfuzia cerebrală este reluată.

### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Sincopa

Cauza poate fi evidentă doar în momentul producerii sincopei, lăsând puține, dacă există, indicii când pacientul este consultat de medic. Este important diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni, de exemplu, convulsiile, ischemia vertebrobazilară, hipoxemia și hipoglicemia (vezi mai jos). În primul rând, se iau în considerare afecțiunile subiacente grave, cum ar fi hemoragia internă masivă, infarctul de miocard (poate fi nedureros) și aritmiile cardiace. La pacienții vârstnici, o sincopă brusc instalată fără o cauză evidentă ridică suspiciunea unui bloc cardiac complet sau a unei tahiaritmii. Pierderea stării de conștiință în anumite situații, de exemplu în timpul unei injecții intravenoase sau al urinării, sugerează o anomalie benignă a tonusului vascular. Poziția pacientului în momentul episodului sincopal este importantă. Sincopa în clinostatism este puțin probabil să fie vasovagală și sugerează aritmia sau convulsiile. Trebuie avute în vedere și medicamentele pe care le ia pacientul, inclusiv cele eliberate fără rețetă sau suplimentele achiziționate din magazinele cu produse naturiste, cu atenție specială la modificările recente. Simptome ca impotența, dificultățile de urinare sau defecație, transpirațiile sau un examen neurologic anormal, sugerează o cauză neurogenică primară. O abordare a pacientului cu sincopă este prezentată în Fig. 56-1.

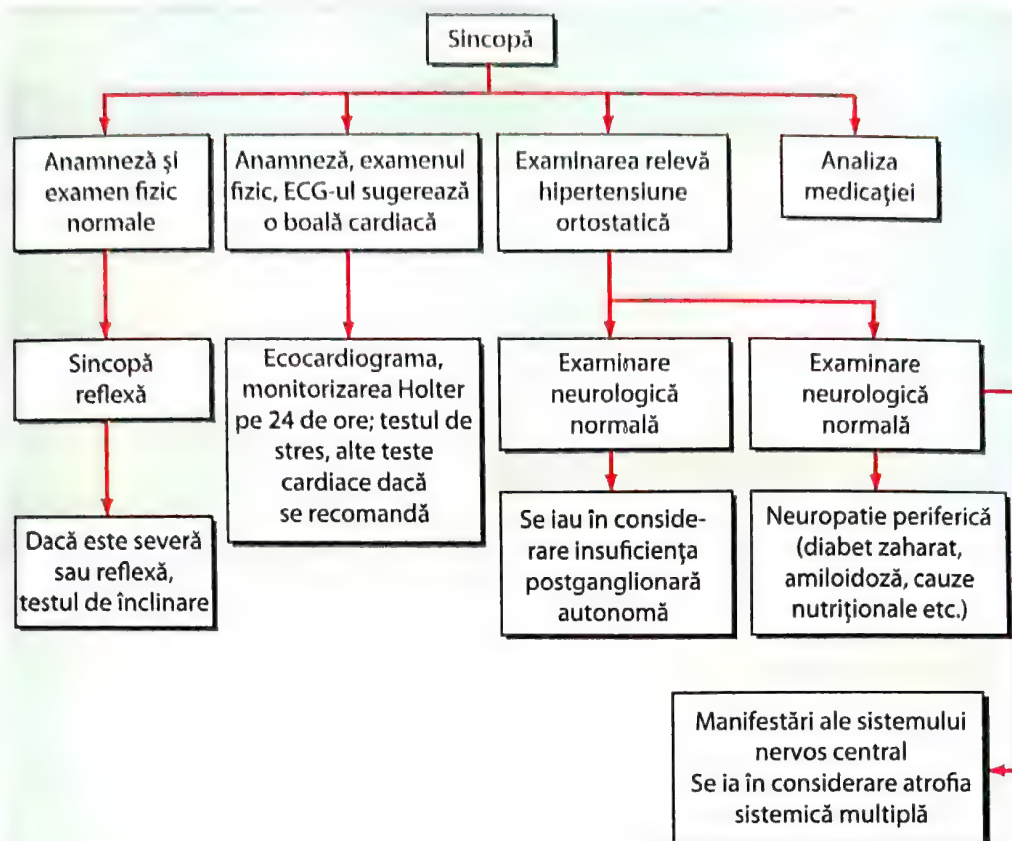
### ■ ETIOLOGIE

De obicei, sincopa este cauzată de o afecțiune mediată neural, hipotensiune ortostatică sau o afecțiune cardiacă subiacentă (Tabel 56-1). Nu de puține ori, cauza este multifactorială.

#### Sincopa neurocardiogenă (vasovagală sau vasodepresoare)

Această formă de sincopă este reprezentată de leșinul obișnuit care poate fi întâlnit la persoane normale și este răspunzător de aproximativ 50% dintre toate cazurile de sincopă. De multe ori este recurentă și poate fi declanșată de un mediu cu temperatură ridicată și aglomerat, alcool, oboseală, frică, ortostatism prelungit sau stres emoțional.





**FIGURA 56-1** Abordarea pacientului cu sincopă.

### Hipotensiunea posturală (ortostatică)

Factorii precipitanți ai hipotensiunii posturale sunt ridicarea bruscă din poziția culcată sau ortostatismul prelungit. Reprezintă cauza sincopiei la 30% dintre vârstnici; factorii care contribuie la apariția acestei afecțiuni sunt: plurimedicamentația cu antihipertensive sau antidepresive și pierderea condiției fizice. Apare, de asemenea, în tulburările sistemului nervos vegetativ, atât periferic (polineuropatia diabetică, nutrițională sau din amiloidoză), cât și central (atrofia sistemică multiplă, boala Parkinson). Unele cazuri sunt idiopatice.

### ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

#### Convulsii

Diagnosticul diferențial se face adesea între sincopă și convulsia generalizată. Sincopa este mai probabilă când evenimentul a fost provocat de o durere acută, anxietate sau apare imediat după ridicarea din clinostatism sau din poziție șezândă; convulsiile nu sunt influențate de postură. Pacientul cu sincopă descrie adesea o tranziție stereotipă de la starea de conștiență la cea de inconștiență care se dezvoltă în câteva secunde. Convulsiile apar fie brusc, fără o perioadă de tranziție, sau sunt precedate de simptome premonitorii (disconfort epigastric, percepția unor mirosuri ciudate sau fenomene psihice de tipul „își aud propriile gânduri”). Paloarea este caracteristică pentru sincopă, iar cianoza – pentru convulsii. Durata stării de inconștiență este adesea foarte scurtă (câteva secunde) în sincopă și mai prelungită (> 5 minute) în convulsii. Lovirea prin cădere și incontinența sunt frecvente în convulsii, dar rare în sincopă. Întrucât mișcările tonico-clonice sunt semnul caracteristic al convulsiilor generalizate, și miocloniile și alte tipuri de mișcare apar și în 90% dintre episoadele sincopale, martorii oculari pot avea dificultăți în a deosebi cele două etiologii.

**Sincopa vasovagală**

Provocată de frică, durere, anxietate, emoție intensă, vederea sângelui, imagini sau mirosuri neplăcute, stres ortostatic

**Sincopa reflexă situațională****Pulmonare**

Sincopa de tuse, sincopa suflătorului, sincopa halterofilului, spasmul hotului de plâns sau hiperventilația, sincopa determinată de strănut, intervenție instrumentală la nivelul căilor respiratorii.

**Urogenitale**

Sincopa postmicțională, intervenție instrumentală pe tractul urogenital, masaj prostatic

**Gastrointestinale**

Sincopa de deglutiție, nevralgia glosfaringiană, stimularea esofagiană, intervenție instrumentală pe tractul GI, examinarea rectului, sincopa de defecație

**Cardiace**

Hipovolemia, reducerea mecanică a întoarcerii mecanice, debit cardiac redus, aritmii, tahiaritmii

**Sinus carotidian**

Sensibilitatea sinusului carotidian, masajul sinusului cardiac

**Oculare**

Presiunea oculară, examinarea oculară, chirurgie oculară

**B. Hipotensiunea ortostatică**

Insuficiența vegetativă primară din cauza bolilor neurodegenerative centrale sau periferice idiopatice – „sinucleinopatii“

Boala cu corpi Lewi

Boala Parkinson

Demența cu corpi Lewi

Insuficiența autonomă pură

Atrofia sistemică multiplă (sindromul Sky-Drager)

Insuficiența vegetativă secundară din cauza neuropatiilor vegetative periferice

Diabet zaharat

Amiloidoza ereditară (polineuropatia amiloidiană familială)

Amiloidoza primară (amiloidoza AL; imunoglobuline cu lanț ușor asociate)

Neuropatii senzitive și vegetative ereditare (HSAN) (în special tip III – disautonomia familială)

Neuropatia vegetativă idiopatică mediată imun



## **TABELUL 56-1 CAUZELE SINCOPEI (CONTINUARE)**

### **B. Hipotensiunea ortostatică**

- Ganglionopatia autonomă autoimună
- Sindromul Sjögren
- Neuropatia vegetativă paraneoplazică
- Neuropatia HIV
- Hipotensiunea arterială postprandială
- Iatrogenică (indusă medicamentos)
- Depleția de volum

### **C. Sincopa cardiacă**

#### **Aritmii**

- Disfuncția nodului sinusal
- Disfuncția atrioventriculară
- Tahicardia atrioventriculară
- Tahicardia ventriculară
- Canalopatii ereditare

#### **Boala cardiacă structurală**

- Valvulopatii
- Ischemia miocardică
- Cardiomiopatii obstructive și alte cardiomiopatii
- Mixom atrial
- Revărsatul pericardic și tamponada cardiacă

### **Hipoglicemia**

Hipoglicemia severă este de obicei cauzată de o afecțiune gravă. Senzația de foame este o caracteristică premonitorie, dar apare rareori în sincopă. Nivelul glicemiei à jeun este diagnostic.

### **Cataplexia**

Cataplexia este pierderea bruscă parțială sau completă a tonusului muscular declanșată de emoții puternice, apare la 60-75% dintre pacienții cu narcolepsie. Spre deosebire de sincopă, starea de conștiență nu este afectată și nu există semne premonitorii.

### **Afecțiuni psihice**

Pierderea aparentă a stării de conștiență poate fi prezentă în anxietatea generalizată, tulburările de panică, depresia majoră și tulburarea de somatizare. Este asemănătoare presincopei, deși nu apar simptome prodormale și nu este ameliorată în clinostatism. Crizele pot fi adesea reproduse prin hiperventilație și sunt asociate de atacuri de panică cum ar fi senzația de moarte iminentă, lipsă de aer, palpitații și parestezii la nivelul degetelor și al regiunii periorale. Acești

pacienți nu prezintă decât rareori leziuni în poșta căderilor numeroase. De asemenea, nu apar modificări hemodinamice semnificative.

## TRATAMENT Sincopa

Tratamentul se adresează cauzei subiacente.

- Pacientul cu sincopă mediată umoral trebuie prevenit să evite situațiile sau stimulii declanșatori.
- Tratamentul medicamentos este necesar pentru sincopa rezistentă la alte terapii neurale. Agenții cel mai frecvent utilizați sunt: antagoniștii beta-adrenergici (metoprolol, 25-50 mg x 2/zi; atenolol, 25-50 mg/zi sau radolol, 10-20 mg x 2/zi; acestea sunt dozele inițiale); inhibitorii de recaptare a serotoninei (paroxetină, 20-40 mg/zi, sau sertralină, 25-50 mg/zi) și bupropiona SR (150 mg/zi) sunt, de asemenea, eficienți.
- În hipotensiunea ortostatică, primul pas constă în oprirea medicației vasoactive, apoi se ia în considerare tratamentul nefarmacologic (pacientul este prevenit să evite ridicarea bruscă din pat, să crească aportul de lichide și sare) și, în final, tratament medicamentos cu fludrocortizon acetat (midodrin și pseudoefedrină).

Tratamentul hipotensiunii refractare este discutat în Cap. 198.



Pentru mai multe informații, vezi Freeman R.: Syncope, cap. 20, p. 171, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 57

### Amețeala și vertijul



#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Amețeala și vertijul

Pacienții folosesc termenul de *amețeală* pentru a descrie o varietate de senzații cefalice sau tulburări de mers. În urma unei anamneze atente se poate face deosebirea între *starea de slăbiciune* (presincopa, Cap. 56) și *vertij* (o iluzie sau o halucinație a mișcării proprii sau a mediului înconjurător, cel mai frecvent o senzație de rotație).

În cazul în care termenul de *amețeală* este neclar, pot fi utile testele de provocare pentru a reproduce simptomele. Manevra Valsalva, hiperventilația sau modificările de postură care determină ortostaza pot reproduce senzația de slăbiciune. Rotația rapidă într-un scaun rotativ este un test simplu de provocare pentru a reproduce vertijul.



Vertijul pozițional benign este identificat prin manevra Dix-Hallpike care declanșează vertij și nistagmus caracteristic; pacientul este așezat orizontal în pat, cu capul întors la 45° spre partea afectată. Ținând pacientul de cap, medicul îl ridică ușor în șezut cu capul extins la 20°, observându-se nistagmusul; după 30 de secunde, pacientul este readus în poziția inițială, iar după un minut, manevra se poate repeta și pe partea cealaltă.

Dacă se suspicionează o cauză centrală a vertijului (de exemplu, lipsesc semnele de vertij periferic sau sunt prezente alte anomalii neurologice), pacientul trebuie evaluat prompt pentru o patologie centrală. Testul inițial este RMN-ul fosei posterioare. Diferențierea între etiologiile periferice și centrale se poate realiza cu ajutorul testelor funcționale vestibulare, de exemplu, videonistagmografia, și examene simple la patul bolnavului, de exemplu, *testul impulsului cefalic* (rotații rapide, de amplitudine mică, ale capului în timp ce pacientul fixează fața examinătorului; dacă vertijul are cauză periferică, la sfârșitul rotației apar sacade de oscilații și *acuitate vizuală în dinamică* (se măsoară acuitatea vizuală în repaus și cu capul rotit înainte și înapoi de către examinător; o scădere a acuității vizuale cu mai mult de o linie pe cartonaș sau tabelul Snellen indică o disfuncție vestibulară).

## ■ LEȘINUL

Leșinul este descris de obicei ca o senzație de amețeală, urmată de vedere încețoșată și balansare posturală, asociate cu senzația de căldură, diaforeză și greață. Este secundar aportului cerebral redus de sânge, oxigen sau, rareori, glucoză. Poate precede sincopa indiferent de etiologia acesteia (**Cap. 56**) sau asociat hiperventilației sau hipoglicemiei. Rareori, poate apărea în timpul aurei care precede convulsiile; forma cronică este o cauză somatică frecvent asociată cu depresia.

## ■ VERTIJUL

Vertijul este de obicei cauzat de leziuni ale sistemului vestibular, dar și ale sistemului vizual sau somatosenzorial. Este frecvent asociat cu greață, balans postural și ataxia mersului; poate fi provocat sau agravat de mișcările capului.

*Vertijul fiziologic* apare în cazul adoptării unor mișcări neobișnuite ale capului (răul de mare) sau unei desincronizări între sistemele vizual-proprioceptiv vestibular (vertijul de înălțime, vertijul vizual care apare în cursul vizionării scenelor de urmărire din filme). Aproape întotdeauna, vertijul adevărat nu apare ca simptom principal.

*Vertijul patologic* rezultă în urma unor leziuni ale sistemului nervos periferic (labirint sau nervul VIII) sau central. Diferențierea între vertijul de origine periferică și cel de origine centrală este primul pas în diagnostic (**Tabelul 57-1**) deoarece leziunile centrale necesită investigare imagistică de urgență, de obicei RMN.

### Vertijul periferic

De obicei este sever și se asociază cu greață și vărsături. De asemenea, pot apărea tinistus, senzație de plenitudine otică sau surditate. Nistagmusul clonic este aproape întotdeauna prezent. Nistagmusul nu-și schimbă direcția la modificarea direcției privirii; de obicei este orizontal cu o componentă torsională și are faza rapidă întotdeauna de partea leziunii. Este inhibat de fixația privirii.

**TABELUL 57-1 CARACTERISTICILE VERTIJULUI CENTRAL ȘI PERIFERIC**

Semne sau simptome	Periferic (labirint sau nervul vestibular)	Central (trunchi cerebral sau cerebel)
Direcția nistagmusului asociat	Unidirecțional; faza rapidă are direcție opusă leziunii <sup>a</sup>	Bidirecțional (modificări de direcție) sau unidirecțional
Nistagmus pur orizontal fără componentă torsională	Rar	Poate fi prezent
Nistagmus pur vertical sau pur torsional	Absent <sup>b</sup>	Poate fi prezent
Fixație vizuală	Inhibă nistagmusul	Fără inhibiții
Tinitus și/sau surditate	Frecvent prezent	De obicei absent
Anomalii asociate ale SNC	Nu	Foarte frecvente (de exemplu, diplopia, sughiț, neuropatii craniene, disartrie) Cauze frecvente
Common causes	Vertij pozițional paroxistic benign (labirintită), nevrită vestibulară, boala Ménière, ischemia labirintică, traumatisme, toxine)	Vasculare, boli demielinizante, neoplasme

<sup>a</sup> În boala Ménière, direcția fazei rapide este variabilă.

<sup>b</sup> Nistagmusul combinat vertical-torsional sugerează vertijul pozițional paroxistic benign.

Fazele rapide ale mișcării nistagmusului se îndreaptă în direcție opusă față de leziune, iar tendința de tulburări de mers cu cădere este spre partea lezată. Nu sunt prezente și alte anomalii neurologice.

*Vertijul acut prelungit* este cauzat de infecții, traumatisme sau ischemie. Frecvent nu se descoperă nicio etiologie și, de aceea, se utilizează termenul nespecific de *labirintită acută* (sau *neuronită vestibulară*). *Disfuncția acută bilaterală a labirintului* este de obicei rezultatul acțiunii unor medicamente (antibiotice aminoglicozidice), a alcoolului sau a unor boli neurodegenerative. *Disfuncția recurentă a labirintului*, în asociere cu semne și simptome de boală cohleară, este cauzată de *boala Ménière* (vertij recurent însoțit de tinitus și surditate). *Vertijul pozițional* este precipitat de poziția orizontală a capului. *Vertijul paroxistic pozițional benign* (VPPB) al canalului semicircular posterior este destul de frecvent; tipul de nistagmus este particular; VPPB poate fi consecința unui traumatism, dar de obicei este idiopatic. În general, se remite spontan după câteva săptămâni sau luni. *Schwannoamele vestibulare* ale nervului cranian opt (neurinomul de acustic) se manifestă prin surditate și tinitus, uneori însoțite de paralizie și pierderea sensibilității faciale prin implicarea nervilor cranieni VII și V. *Vertijul psihogen* trebuie suspectat la pacienții cu un vertij cronic asociat cu agorafobie, atacuri de panică, examen neurologic normal și nistagmus absent.



**TABELUL 57-2 TRATAMENTUL VERTIJULUI**

Medicament <sup>a</sup>	Doză <sup>b</sup>
<b>Antihistaminice</b>	
Meclizină	25-50 mg x 3/zi
Dimenhidrinat	50 mg x 1-2/zi
Prometazină	25 mg x 2-3/zi (se poate administra și intra-rectal sau i.m.)
<b>Benzodiazepine</b>	
Diazepam	2,5 mg x 1-3/zi
Clonazepam	0,25 mg x 1-3/zi
<b>Anticolinergice</b>	
Scopolamină transdermică <sup>c</sup>	Plasture
<b>Terapie fizică</b>	
Manevre de repoziționare <sup>d</sup>	
Reabilitare vestibulară	
<b>Altele</b>	
Diuretice și/sau dietă cu conținut scăzut de sodium (1 g/zi) <sup>e</sup>	
Medicamente antimigrene <sup>f</sup>	
Metilprednisolon <sup>g</sup>	100 mg/zi în zilele 1-3; 80 mg/zi în zilele 4-6; 60 mg/zi în zilele 7-9; 40 mg/zi în zilele 10-12; 20 mg/zi în zilele 13-15; 10 mg/zi în zilele 16-18, 20, 22
<b>Inhibitori selectivi de recaptare a serotonininei<sup>h</sup></b>	

<sup>a</sup> Toate medicamentele enumerate sunt aprobate de Food and Drug Administration (SUA), dar majoritatea nu sunt aprobate pentru tratamentul vertijului.

<sup>b</sup> De obicei, doza inițială la adult se administrează oral; o doză mare de întreținere se obține prin creștere graduală.

<sup>c</sup> Doar pentru răul de mișcare.

<sup>d</sup> Pentru vertijul pozițional paroxistic benign.

<sup>e</sup> Pentru boala Ménière.

<sup>f</sup> Pentru migrena vestibulară.

<sup>g</sup> Pentru nevrita vestibulară acută (inițiată în trei zile de la debut).

<sup>h</sup> Pentru vertijul psihosomatic.

### Vertijul central

Se asociază cu semne cerebelare sau de trunchi cerebral, cum sunt dizartria, diplopia, disfagia, sughițul, alte tulburări de nervi cranieni, stare de slăbiciune musculară sau cefaleea. Nistagmusul poate lua aproape orice formă (vertical sau multidirecțional), dar este adesea pur orizontal fără componentă torsională și modificări de direcție în funcție de direcția privirii. Nistagmusul central nu este inhibat de fixarea privirii; poate fi cronic, ușor, și de obicei nu este

însoțit de tinitus sau surditate. Cauzele sunt afecțiuni vasculare, demielinizante sau neoplazice. Vertijul poate fi o manifestare a migrenei sau, mai rar, a epilepsiei de lob temporal.

## TRATAMENT Vertijul

- Tratamentul în vertijul acut constă în administrarea de medicamente supresoare vestibulare pentru ameliorarea pe termen scurt (Tabelul 57-2). Ele pot inhiba mecanismele compensatorii centrale, prelungind durata simptomelor și, de aceea, trebuie utilizate cu moderație.
- Terapia de reabilitare vestibulară favorizează procesele de adaptare centrală, pacientul învățând la ce să se aștepte de la propriile componente motorii și alte simptome ale amețelii psihosomatice.
- VPPB răspunde foarte bine la exercițiile de re poziționare, de exemplu, procedura Epley, care constă în re poziționarea otoconiiilor din canalul semicircular posterior ([www.youtube.com/watch?v=pa6t-Bpg494](http://www.youtube.com/watch?v=pa6t-Bpg494)).
- În cazul nevritei vestibulare, medicația antivirală nu s-a dovedit eficientă, cu excepția zonei zoster otice. Unele studii au demonstrat că glucocorticoizii îmbunătățesc recuperarea în nevrita vestibulară.
- Boala Ménière răspunde la dieta hiposodată (1 g/zi) sau la diuretice. Se recomandă consult ORL.
- Episoadele recurente de vertij asociat cu migrenă se tratează cu medicamente antimigrenoase (Cap. 55).

Pentru mai multe informații, vezi Walker M. F., Daroff R. B.: Dizziness, and Vertigo, cap. 21, p. 178, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 58

### Pierderea bruscă a vederii și diplopia

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Pierderea bruscă a vederii și diplopia






Măsurarea cu acuratețe a acuității vizuale la fiecare ochi (cu ochelari) este foarte importantă. Evaluările adiționale sunt: testarea pupilelor, a mișcărilor ochilor, a alinierii oculare și a câmpului vizual. Examinarea folosind lampa cu fantă poate exclude infecția corneei, traumatismul, glaucomul, uveita și cataracta (examenul oftalmologic pentru evaluarea discului optic și a retinei necesită adesea dilatarea pupilei cu tropicamidă 1% și fenilefrină 2,5%; riscul provocării unui atac de glaucom cu unghi îngust este scăzut.

Cartografierea câmpurilor vizuale prin aprecierea percepției degetelor examinatorului este utilă pentru localizarea sediului leziunii (Fig. 58-1); mai multe



informații pot fi obținute prin examinarea perimetrică obișnuită. Scopul este de a determina dacă leziunea este situată anterior de, la nivelul sau posterior de chiasma optică. Un scotom limitat la un singur ochi este probabil cauzat de o leziune anterioară care afectează nervul optic sau globul ocular; perimetria cinetică este utilă în determinarea defectelor aferente pupilare. Anamneza și examenul oftalmologic sunt suficiente, de obicei, pentru diagnostic. Dacă este prezentă hemianopsie bitemporală, leziunea este localizată la nivelul chiasmei optice (de exemplu, adenom hipofizar, meningiom).

### NERVUL OPTIC SAU RETINA



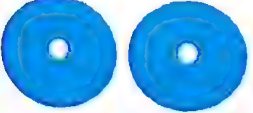
	Scotom central	(Nevrită optică; degenerare maculară)
	Scotom arcuat	(AION, glaucom, ocluzia ramurii arterei sau venei retiniene)
	Defect de câmp vizual altitudinal	(AION, ocluzia ramurii arterei retiniene, nevrita optică)
	Scotom centrocecal	(Nevrită optică; neuropatie toxică, nutrițională sau ereditară)
	Constricție generalizată	(Edem papilar, retinită pigmentară)

### CHIASMA OPTICĂ

Stânga Dreapta

		Hemianopsie bitemporală	(Compresia chiasmei optice prin tumoră hipofizară, meningiom)
---	---	-------------------------	---

### CALEA OPTICĂ RETROCHIASMATICĂ

	Hemianopsie omonimă dreaptă	(Leziunile tractului optic stâng, ale corpului geniculat lateral, ale radiațiilor optice sau ale cortexului vizual)
	Cvadransia superioară dreaptă („himere“)	(Leziunile radiațiilor optice stângi în lobul temporal)
	Cruțarea maculară	(Leziuni bilaterale ale cortexului vizual)

**FIGURA 58-1** Deficite ale câmpului vizual cauzate de leziuni afectând căile vizuale.

Pierderea câmpului vizual omonim semnalizează o leziune retrochiasmatică afectând tractul optic, corpul geniculat lateral, radiațiile optice sau cortexul vizual (de exemplu, accident vascular cerebral, tumori, abcese). Examinarea imagistică este recomandată pentru pacienții cu hemianopsie bitemporală sau omonimă.

## ■ PIERDEREA TRANZITORIE SAU BRUSCĂ A VEDERII

*Amauroza fugace* (cecitate monoculară tranzitorie; un AIT al retinei) se produce consecutiv blocării unui embol retinian care rezultă dintr-o stenoză carotidiană ipsilaterală. Ocluzia prelungită a arterei retiniene centrale determină un aspect clasic al fundului de ochi, zone de retină lăptoasă, cu foveea de culoare roșu aprins. Orice pacient cu circulație retiniană compromisă trebuie evaluat prompt prin determinarea factorilor de risc pentru accident vascular cerebral (de exemplu, aterom carotidian, boli cardiace, fibrilație atrială). *Leziunile cortexului occipital* pot fi confundate cu amauroza fugace deoarece mulți dintre pacienți atribuie greșit simptomele ochiului stâng sau ochiului drept când, de fapt, apar în hemicâmpul drept sau stâng al ambilor ochi. Întreruperea fluxului sangvin la cortexul vizual determină diminuarea bruscă a vederii (similară unei cortine care coboară), cu apariția ocazională de puncte luminoase strălucitoare sau a altor simptome care apar în *migrenă*. Anamneza poate fi singurul ghid pentru diagnosticul corect. Pacientul trebuie întrebat despre pattern-ul și durata cecității, precum și alte simptome neurologice, în special cele de disfuncție a circulației posterioare (de exemplu, diplopia, vertijul, paresteziile sau slăbiciunea musculară).

*Hipertensiunea sistemică malignă* produce pierderea vederii cauzată de exsudație, hemoragie, pete cu aspect vătuit (infarcte focale ale stratului de fibre nervoase) și edemul discului optic.

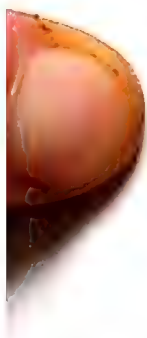
În *ocluzia venei centrale* sau a ramurilor sale, oftalmoscopia evidențiază vene congestionate și flebitice, cu hemoragii retiniene extinse.

În *degenerarea maculară* legată de vârstă se caracterizează prin acumularea de depozite extracelulare (corpi hialini) și atrofia epiteliului pigmentar, pierderea de sânge sau fluid din membranele neovasculare subretiniene determinând pierderea bruscă a vederii centrale.

Apariția fotopsiilor și a opacităților „plutitoare” poate indica *detașarea corpului vitros*. Separarea corpului vitros de retină este un fenomen degenerativ frecvent la pacienții vârstnici. Nu este nociv decât în cazul în care creează suficientă tracțiune pentru a produce *detașarea de retină*. *Hemoragia vitroasă* poate apărea la pacienții diabetici, din cauza vaselor fragile de neoformație.

*Edemul papilar* se referă la tumefacția discului optic din cauza hipertensiunii craniene. Întunecările de vedere tranzitorii sunt frecvente, dar acuitatea vizuală nu este afectată decât dacă acesta este sever, de lungă durată sau însoțit de edem și hemoragii maculare. Constricția periferică și pete oarbe mari apar în mod frecvent. Se efectuează examenele neuroimagistice pentru a exclude tumorile cerebrale. Dacă acestea sunt negative, este necesară PL pentru a confirma prezența hipertensiunii intracraniene. *Pseudotumora cerebri* (hipertensiunea intracraniană idiopatică) este un diagnostic de excludere: majoritatea pacienților sunt tineri, de sex feminin și obezi; la unii dintre aceștia s-a descoperit tromboză ocultă a sinusului venos cerebral. Tratamentul constă în administrarea de acetazolamidă, scădere în greutate și PL repetate; uneori este necesară efectuarea unui șunt lumboperitoneal pentru a împiedica orbirea.

*Nevrita optică* este o cauză frecventă a tumefacției monoculare a discului optic și pierderea retrobulbară, oftalmoscopia este inițial normală. Pacientul tipic este o femeie, cu vârsta între 15 și 45 de ani, care prezintă durere provocată





de mișcarea ochilor. Glucocorticoizii, de obicei metilprednisolon i.v. (1 g/zi. pentru 3 zile) urmat de prednison p.o. (1 mg/kg corp/zi pentru 11 zile. pot grăbi recuperarea la pacienții cu forme severe, dar acuitatea vizuală finală (la 6 luni după atac) nu a fost semnificativ diferită (față de placebo). Dacă examenul RMN arată leziuni demielinizante multiple, trebuie luat în considerare tratamentul pentru scleroza multiplă (Cap. 200). Nevrita optică ce implică simultan sau secvențial ambii ochi sugerează o neuromielită optică.

*Neuropatia optică ischemică anterioară (AION)* este un infarct la nivelul discului optic din cauza fluxului sangvin insuficient prin arterele ciliare posterioare. Produce o pierdere bruscă a vederii, adesea observată la trezirea din somn, și tumefierea nedureroasă a discului optic. Este important de diferențiat AION nearteritică (idiopatică) de cea arteritică. Pentru forma nearteritică nu există tratament. Spre deosebire de aceasta, AION arteritică este cauzată de *arterita cu celule gigantice* (temporală) și necesită tratament cu glucocorticoizi instituit de urgență pentru a împiedica orbirea; biopsia arterei temporale este utilă pentru confirmarea diagnosticului. VSH-ul și proteina C-reactivă trebuie verificate la toți pacienții care prezintă tumefacția acută a discului optic sau simptome sugesive pentru polimialgia reumatică (asociată cu AION arteritică).

## ■ VEDEREA DUBLĂ (DIPLOPIA)

În primul rând, trebuie verificat dacă diplopia persistă la ochiul respectiv și după acoperirea ochiului; în cazul în care diagnosticul este de diplopie monoculară, cauzată de o afecțiune oculară retiniană, implicațiile pentru pacient nu sunt grave.

Dacă pacientul prezintă diplopie în timpul examinării, testele de motilitate vor arăta o anomalie în excursiile oculare. Cu toate acestea gradul de separare angulară între cele două imagini este mic, limitarea mișcărilor este subtilă și dificil de detectat. În această situație, testul prin acoperire este util. În timp ce pacientul are privirea fixată pe o țintă la distanță, un ochi este acoperit, celălalt fiind observat pentru detectarea unei mișcări de redresare. Procedura se poate repeta și cu celălalt ochi. În cazul diplopiei pure, acest test trebuie să demonstreze aliniamentul deficitar al globilor oculari, în special când este efectuat cu capul întors sau înclinat în poziția care determină cele mai grave simptome.

Cauzele comune ale diplopiei sunt prezentate în Tabelul 58-1. Caracteristicile fizice în paralizia izolată de nerv ocular sunt:

- NC III: ptoză și deviație în jos și spre exterior a ochiului, cauzând diplopie verticală și orizontală. Dilatarea pupilei sugerează compresia directă a nervului; dacă este prezentă trebuie luată în considerare posibilitatea unui anevrism al arterei comunicante posterioare.
- NC IV: diplopie verticală cu ciclorsiiune; ochiul afectat este ușor ridicat și limitarea depresiei apare când ochiul este oprit în adducție. Diplopia este exacerbată de înclinarea capului către partea ochiului lezat și ameliorată în înclinarea capului către partea opusă ochiului lezat (de exemplu, înclinarea către stânga în paralizia NC IV drept).
- NC IV: diplopie orizontală cu strabism; ochiul afectat nu poate face mișcarea de abducție.

Paraliziile izolate ale nervului ocular motor apar în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau diabet zaharat. De obicei se rezolvă spontan în câteva luni.

Apariția paraliziilor multiple de nervi cranieni, sau oftalmoplegie difuză, ridică posibilitatea miasteniei gravis. În această boală pupilele sunt întotdeauna normale. Slăbiciunea sistemică poate fi absentă. Examenul neuroimagistic trebuie concentrat pe sinusul cavernos, fisura orbitală superioară și apexul orbitei,

**TABELUL 58-1 CAUZE FRECVENTE ALE DIPLOPIEI**

Accident vascular cerebral de trunchi cerebral (deviație oblică, paralizie nucleară sau fasciculară)  
 Infarct microvascular (paralizie de nervi III, IV, VI)  
 Tumori (trunchi cerebral, sinus cavernos, fisură orbitală superioară, orbită)  
 Scleroza multiplă (oftalmoplegie internucleară, paralizie de nerv ocular motor)  
 Anevrism (nervul III)  
 Hipertensiune intracraniană (nervul VI)  
 Inflamație postvirală  
 Meningită (bacteriană, fungică, granulomatoasă, neoplazică)  
 Fistulă carotido-cavernoasă sau tromboză  
 Herpes zoster  
 Sindromul Tolosa-Hunt  
 Sindromul Wernicke-Korsakoff  
 Botulism  
 Miastenia gravis  
 Sindromul Guillain-Barré sau Fisher  
 Boala Graves  
 Pseudotumora orbitală  
 Miozita orbitală  
 Traumatisme  
 Celulita orbitală

unde toți cei trei nervi oculari motori se află în strânsă vecinătate. Diplopia care nu poate fi explicată prin paralizia unui singur nerv motor ocular poate fi cauzată și de meningita carcinomatoasă sau fungică, boala Graves, sindromul Guillain-Barré (în special varianta Miller-Fisher) sau sindromul Tolosa-Hunt.

Pentru mai multe informații, vezi Horton J. C.: Disorders of the Eye, cap. 28, p. 224, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 59

### Slăbiciunea musculară și paralizia

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Slăbiciunea musculară și paralizia

*Slăbiciunea musculară* reprezintă o scădere a forței normale a unui sau mai multor mușchi. *Paralizia* indică slăbiciunea care este atât de severă încât mușchiul nu poate fi contractat deloc, în timp ce pareza se referă la o slăbiciune ușoară sau moderată. Prefixul *hemi-* se referă la o jumătate a corpului, *para-* la ambele picioare și *cvadri-* la toate cele patru membre. Sufixul *-plegie* indică slăbiciunea severă sau paralizia.



**TABELUL 59-1 SEMNE CARE DEOSEBESC TIPURILE DE SLĂBICIUNE**

Semn	Neuron motor central	Neuron motor periferic	Miopatie
Atrofie	Niciuna	Severă	Ușoară
Fasciculații	Niciuna	Obișnuite	Niciuna
Distribuția afec-tării	Spastic	Distală/segmen-tară	Proximală
Tonus	Piramidală/regi-onală	Scăzut	Normal/scăzut
Reflexe tendi-noase	Hiperactiv	Hipoactive/ab-sente	Normale/hipoactive
Semnul Babinski	Prezent	Absent	Absente

**TABELUL 59-2 CAUZE COMUNE DE SLĂBICIUNE****Neuron motor central**

*Cortex:* ischemie, hemoragie, leziune intrinsecă de masă (cancer primar sau metastatic, abces), leziune extrinsecă de masă (hematom subdural), boli degenerative (scleroza laterală a amiotrofică)

*Substanță albă subcorticală/capsula internă:* ischemie, hemoragie, leziune intrinsecă de masă (cancer primar sau metastatic, abces), afecțiuni imunologice (scleroza multiplă), boli infecțioase (leucoencefalopatia multifocală progresivă)

*Trunchi cerebral:* ischemie, afecțiuni imunologice (scleroza multiplă)

*Măduva spinării:* compresie extrinsecă (spondiloza cervicală, cancer metastatic, abces epidural), afecțiuni imunologice (scleroza multiplă, mielita transversă), boli infecțioase (mielopatia asociată cu SIDA, mielopatia asociată cu HTLV-I, tabes dorsalis), deficiențe nutriționale (degenerarea combinată subacută)

**Neuron motor periferic**

*Neuron motor medular:* boli degenerative (scleroza laterală amiotrofică), boli infecțioase (poliomielita)

*Rădăcina motorie:* compresivă (boala discală degenerativă), boli imunologice (boala discală Barré), boli infecțioase (poliradiculopatia asociată cu SIDA, boala Lyme)

*Nerv periferic:* tulburări metabolice (diabet zaharat, uremie, porfirie), toxice (etanol, metale grele, medicamente, difteria), deficite nutriționale (deficiența de vitamină B12); boli inflamatorii (poliarterita nodoasă), ereditare (boala Charcot-Marie-Tooth); boli imunologice (paraneoplazice, paraproteinemie); boli infecțioase (polineuropatia asociată cu SIDA și mononevrita multiplă); compresivă (blocaj)

*Joncțiunea neuromusculară:* boli imunologice (miastenia gravis); toxice (botulism, aminoglicozide)

*Musculare:* boli inflamatorii (polimiozită, miozită cu corpi de incluziune); boli degenerative (distrofia musculară); toxice (glucocorticoizi, etanol, AZT); boli infecțioase (trichinoza); boli metabolice (hipotiroidism, paralizia periodică), congenitale (boala miezului central)

**TABELUL 59-3** CARACTERISTICILE SLĂBICIUNII MUSCULARE CU ORIGINEA ÎN DIFERITE ZONE ALE SISTEMULUI NERVOS

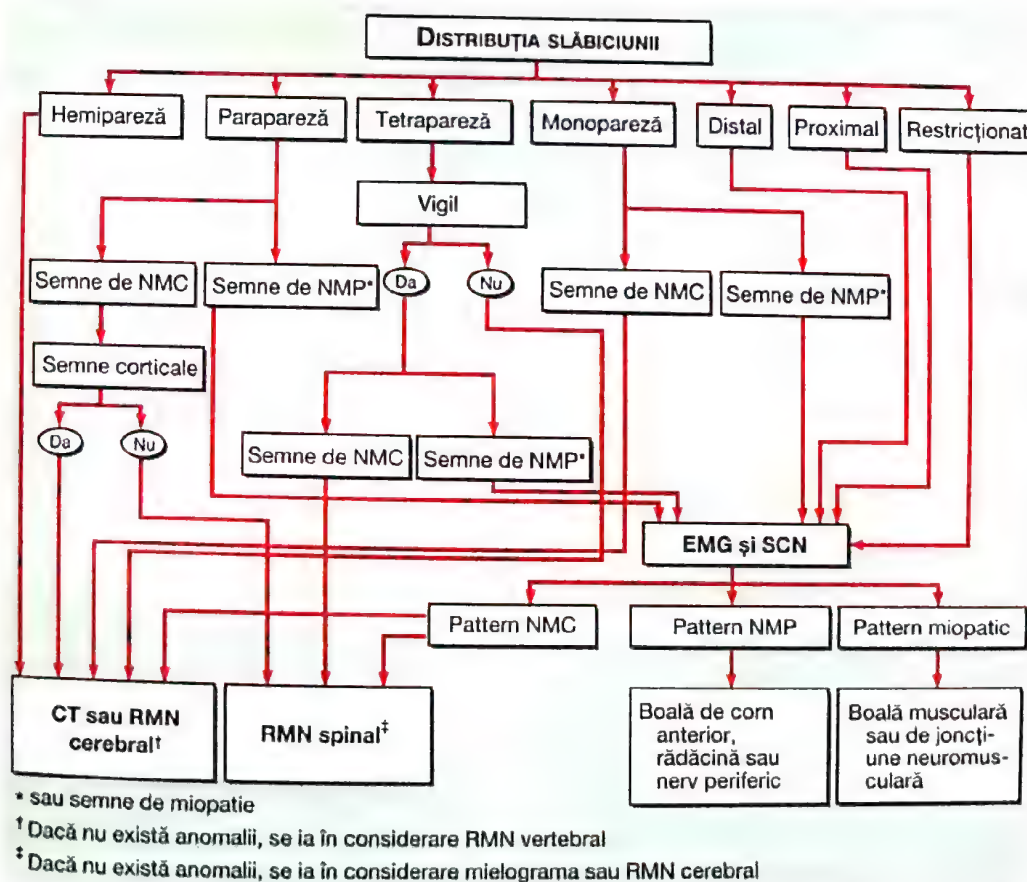
Localizarea leziunii	Pattern-ul slăbiciunii	Semne asociate
<b>Motor neuron central</b>		
Cortex cerebral	Hemipareză (predominant la față și braț, sau predominant la picior)	Pierdere hemisenzorială, convulsii, hemi- sau cvadranopsia omonimă, afazie, apraxie, deviere a privirii
Capsula internă	Hemipareză (fața, brațul și piciorul pot fi afectate în mod egal)	Deficit hemisenzorial, hemi- sau cvadranopsia omonimă
Trunchi cerebral	Hemipareză (braț și picior; fața poate să nu fie implicată)	Vertij, greață, vărsături, ataxie și disartrie, anomalii de mișcare a ochilor, disfuncție de nervi cranieni, stare de conștiență alterată, sindromul Homer
Măduva spinării	Tetrapareză dacă leziunea este în zona cervicală mijlocie sau mai sus	Nivel senzorial, tulburări intestinale și urinare
	Parapareză dacă leziunea este în zona cervicală inferioară sau toracică	
	Hemipareză sub nivelul leziunii (sindromul Brown-Séquad)	
<b>Unitatea motorie</b>		
Neuron motor spinal	Slăbiciune difuză, poate afecta controlul vorbirii și al deglutiției	Fasciculații și atrofie musculară; fără deficit senzorial
Rădăcină spinală	Pattern radicular al slăbiciunii	Deficit senzorial, dermatomal; durere radiculară frecventă în leziunile compresive
<b>Nerv periferic</b>		
Polineuropatie	Slăbiciune distală, afectând în special piciorul; de obicei simetrică	Deficit senzorial distal, afectează în special piciorul
Mononeuropatie	Slăbiciune în teritoriul de distribuție al unui singur nerv	Deficit senzorial în teritoriul unui singur nerv
Joncțiune neuromusculară	Slăbiciune de tip miopatic, asociată de obicei cu diplopie și ptoză	Fără deficit senzorial, fără modificarea reflexelor
Mușchi	Slăbiciune proximală	Fără deficit senzorial, diminuarea reflexelor apare doar în formele severe; poate apărea sensibilitate musculară



*Fatigabilitatea* accentuată sau limitarea funcțională din cauza durerii sau a rigidității articulare este confundată frecvent cu slăbiciune musculară de către pacienți. Este nevoie de timp mai mult pentru a executa activitatea motorie propusă și această *bradikinezie* poate fi interpretată greșit ca slăbiciune musculară. Deficitul senzorial proprioceptiv poate determina, de asemenea, slăbiciune deoarece lipsește informația de feedback adevărată despre direcție și forța mișcării. *Apraxia* este o afecțiune a inițierii și planificării mișcării, și poate fi confundată uneori cu slăbiciunea musculară.

Anamneza trebuie să se concentreze pe ritmul de dezvoltare a slăbiciunii musculare, pe prezența deficitelor senzoriale și a altor simptome neurologice, istoricul medicației, afecțiuni medicale predispozante și antecedente heredo-colaterale.

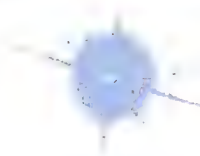
În mod tipic, slăbiciunea musculară sau paralizia sunt însoțite de alte anomalii neurologice care ajută la localizarea leziunii responsabile (Tabelul 59-1). Este important diagnosticul diferențial între afecțiunile neuronului motor central (neuronii din substanța albă subcorticală, capsula internă, trunchi cerebral și măduva spinării) și cele ale unității motorii (neuronii motori inferior din cornul ventral al măduvei spinării și axonii lor din rădăcinile spinale și nervii periferici, joncțiunea neuromusculară și mușchii scheletici).



**FIGURA 59-1** Un algoritm pentru abordarea inițială a unui pacient cu slăbiciune musculară. CT, tomografie computerizată; EMG, electromiografie; NMC, neuron motor central; NMP, neuron motor periferic; RMN, rezonanță magnetică nucleară; SCN, studii de conducere nervoasă.

În Tabelul 59-2 sunt prezentate cauzele frecvente de slăbiciune în funcție de localizarea inițială a leziunii. În Tabelul 59-3 sunt prezentate caracteristicile slăbiciunii cu originea în diferite zone ale sistemului nervos.

Un algoritm pentru abordarea inițială a unui pacient cu slăbiciune musculară este prezentat în Fig. 59-1.



Pentru mai multe informații, vezi Aminoff M. J.: Weakness and Paralysis, cap. 22, p. 181, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 60

### Tremorul și tulburările de mișcare

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Tulburările de mișcare

Tulburările de mișcare sunt împărțite în forme rigide (akinetice), cu rigiditate musculară și încetinirea mișcărilor, și forme hiperkinetice, cu mișcări involuntare. În ambele forme, conservarea forței musculare este o regulă. Majoritatea tulburărilor de mișcare apar ca urmare a lezării circuitelor ganglionilor bazali; cauzele frecvente sunt afecțiunile degenerative (ereditare sau idiopatice), induse de medicamente, insuficiență organică/sistemică, infecții ale SNC, cauze ischemice. Prezentarea clinică a diverselor tulburări de mișcare este prezentată mai jos.

#### ■ BRADIKINEZIA

Bradikinezia este incapacitatea de a iniția modificări ale activității motorii sau de a efectua mișcări voluntare obișnuite ușor și rapid. Există o încetinire a mișcării și o reducere a mișcărilor automate cum ar fi clipitul și mișcarea brațelor în timpul mersului. De obicei apare în boala Parkinson sau alte cauze de parkinsonism (Cap. 195).

#### ■ TREMORUL

Se referă la oscilații ritmice ale unui segment al corpului din cauza unor contracții musculare intermitente, ce implică de regulă segmentele distale ale membrilor și mult mai rar capul, limba, bărbia. Un tremor grosier în repaus (4-5 cicl/secundă) este în general întâlnit în boala Parkinson. Un tremor fin, postural, cu 8-10 cicl/secundă, poate fi o exagerare a tremorului normal, fiziologic, sau poate indica un tremor familial esențial. Tremorul intențional, mai pronunțat în cursul mișcărilor voluntare îndreptate către un obiect-țintă este întâlnit în afecțiuni ale căilor cerebeloase.

#### ■ TREMORUL ESENȚIAL (TE)

Este cea mai frecventă tulburare de mișcare. Tremorul esențial trebuie diferențiat de tremorul întâlnit în stadiile incipiente ale bolii Parkinson (Tabel 60-1). Fiziopatologia tremorului esențial nu este cunoscută. Aproximativ 50%



**TABELUL 60-1** DIFERENȚE ÎNTRE TREMORUL ESENȚIAL ȘI TREMORUL DIN BOALA PARKINSON

	Tremor esențial	Tremor din boala Parkinson
Viteză	5-10 cicli/secundă	4-6 cicli/secundă
Simetrie	Bilateral	De obicei asimetric
Component cea mai frecventă	Postural	Repaus
Alte simptome parkinsoniene	Absente	Prezente
Influențat de alcool	Frecvent	Rareori
Antecedente heredo-colaterale	Prezente adeseori	De obicei absente

dintre cazuri prezintă antecedente familiale, cu transmitere autozomal dominantă. Mutația genei *LINGO1* a fost identificată recent în unele cazuri familiale cu debut precoce. Mulți pacienți cu TE prezintă simptomatologie ușoară și nu necesită tratament.

- Atunci când există o afectare a activităților cotidiene (scris, mâncat etc.), terapia cu propranolol (20-80 mg/zi) aduce un beneficiu în 50% dintre cazuri.
- Terapiile chirurgicale care implică abordarea talamusului pot fi eficiente în cazurile refractare.

## ■ DISTONIA

Distonia constă în contracții musculare repetitive, involuntare, susținute, care determină frecvent mișcări de răsucire și anomalii posturale. Distoniile pot fi generalizate sau focale.

Distoniile focale sunt frecvente și includ blefarospasmul (contractia pleoapelor), disfonia spastică ce afectează corzile vocale, distonia oromandibulară a feței, a buzelor, a limbii și a bărbiei, distonia cervicală a musculaturii gâtului (torticolis) și distonia membrelor, care de obicei vizează o activitate specifică precum *crampa scriitorului*, utilizarea unui instrument muzical (*crampa muzicianului*) sau a crosei de golf.

Distonia idiopatică de torsiune, care debutează predominant în copilărie, este o formă de distonie generalizată cu transmitere autozomal dominantă ce afectează în special familiile de evrei Ashkenazi; majoritatea cazurilor sunt legate de o mutație a genei *DYT1* localizată pe cromozomul 9. Alte distonii generalizate apar ca o reacție adversă în cursul unor tratamente (de exemplu, antiemetice, neuroleptice și tratamente pentru boala Parkinson).

- Tratamentul distoniilor focale implică de obicei injectarea de toxină botulinică în musculatura afectată.
- Toate formele de distonie răspund la medicația anticolinergică (de exemplu, trihexifenidil 20-120 mg/zi), baclofen sau tetrabenazină.
- Tratamentul chirurgical, inclusiv stimularea cerebrală profundă, poate fi eficient în cazurile refractare.

## ■ COREOATETOZA

Coreoatetoza reprezintă o combinație între coree (mișcări rapide, grațioase, dansante) și atetoză (mișcări lente, distale, zvârcolite). Cele două entități de obicei coexistă, deși poate exista predominanța uneia dintre ele. Mișcările coreice sunt mișcările predominante în coreea reumatică (coreea Sydenham) și boala Huntington. Lupusul eritematos sistemic este cea mai frecventă afecțiune

sistemică ce prezintă coree, dar ea poate fi întâlnită și în alte afecțiuni precum hipertiroidism, diverse afecțiuni autoimune, infecții - inclusiv infecția cu HIV, tulburări metabolice, și în asocieri cu o gamă variată de medicamente. Hemibalismul este o formă severă, violentă de coree ce prezintă mișcări brutale, zvâcniri la nivelul unei hemipărți a corpului; cea mai frecventă cauză este o leziune (frecvent hemoragie sau infarct) a nucleilor subtalami. Atetoză este mișcarea predominantă în unele forme de paralizie cerebrală. Administrarea cronică de neuroleptice poate conduce la diskinezie cu debut tardiv, în care mișcările coreoatetozice sunt limitate de regulă la zonele bucală, linguală și mandibulară.

## ■ BOALA HUNTINGTON

Este o afecțiune cu instalare progresivă, cu transmitere autozomal dominantă, incurabilă, caracterizată printr-o afectare motorie, comportamentală și cognitivă. Debutul are loc de regulă între 25 și 45 de ani. Semnele cardinale sunt reprezentate de mișcări rapide, coreiforme, semiintenționale, nesistemizate, involuntare; dizartria, tulburările de mers și afectarea oculomotorie pot, de asemenea, să fie prezente în cadrul bolii. În stadiile avansate, coreea devine mai puțin proeminentă și tabloul clinic este dominat de distonii, rigiditate, bradikinezie, mioclonii și spasticitate. În boala Huntington pot fi prezente, de asemenea, tulburări cognitive și comportamentale ce pot reprezenta o cauză de handicap major. Boala este transmisă autozomal dominant și este cauzată de o repetare supranormală a numărului de poliglutamine (CAG) în secvența ADN responsabilă de expresia genei *HTT* localizată la nivelul cromozomului 4, responsabilă de producerea proteinei *huntingtină*.

- Tratamentul presupune o abordare multidisciplinară (suport medical, neuropsihiatric, consiliere genetică, atât pentru pacient, cât și pentru familia acestuia).
- Blocantele dopaminergice pot controla coreea, tetrabenazina poate determina parkinsonism secundar.
- Depresia și anxietatea trebuie tratate cu medicație antidepressivă și anxiolitică.
- Psihozele pot fi tratate cu agenți antipsihotici atipici.
- Nu există actualmente tratament care să influențeze progresia bolii.

## ■ TICURILE

Reprezintă contracții musculare scurte, stereotipale, recurente și aparent fără motiv. Sindromul Gilles de la Tourette este o afecțiune neurocomportamentală, caracterizată prin ticuri multiple, fie de natură motorie (în special grimase ale feței, contracții ale mușchilor gâtului, umerilor), fie ticuri vocale (mormăit, cuvinte, coprolalie, ecolalie). Pacienții pot resimți o imperiozitate de a exprima aceste ticuri, dar, ca un element caracteristic, ei le pot controla pentru scurte perioade de timp. Debutul are loc de regulă între 2 și 15 ani, și ticurile devin mai puțin pronunțate în timp sau chiar dispar la vârsta adultă.

- Tratamentul medicamentos este indicat doar în cazurile în care ticurile sunt deranjante și afectează calitatea vieții.
- Tratamentul este în general inițiat cu clonidină, începând cu o doză scăzută sau guanfacină (0,5-2 mg/zi). Dacă aceste medicamente se dovedesc ineficiente se poate institui un tratament cu neuroleptice.

## ■ MIOCLONIILE

Miocloniile reprezintă mișcări scurte, rapide (< 100 ms), ferme, scadate, de regulă multifocale. Ca și asterixis-ul, acestea indică de regulă prezența unei





encefalopatii difuze. Ele pot fi întâlnite după un stop cardio-respirator, ca o consecință a hipoxiei cerebrale difuze - sub formă de mioclonii multifocale. Leziunile măduvei spinării pot, de asemenea, să cauzeze mioclonii. Miocloniile apar în mod normal la trezire sau la inducerea somnului.

- Tratatamentul este indicat doar când există un deficit funcțional și constă în tratarea patologiei subiacente sau îndepărtarea agentului cauzal.
- Tratatamentul farmacologic include acidul valproic (800-3 000 mg/zi), piracetam (8-20 g/zi), clonazepam (2-15 mg/zi) sau primidonă (500-1 000 mg/zi). Levetiracetam se poate dovedi foarte eficient în unele cazuri.

### ■ ASTERIXIS

Asterixis-ul reprezintă întreruperi scurte, artimice ale contracțiilor musculare voluntare susținute, concretizate de regulă ca o scurtă pierdere a posturii articulației mâinilor în dorsiflexie cu brațele întinse în față; „mioclonii negative”. Această mișcare poate fi întâlnită în orice formă de encefalopatie legată de intoxicația medicamentoasă, insuficiența multipă de organ sau infecțiile SNC.

Tratatamentul constă în corectarea afecțiunilor subiacente.

Pentru mai multe informații, vezi Olanow C. W., Schapira A. H. V.: *Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*, Cap. 372, p. 3317, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 61

### Afazia

Afazia reprezintă o perturbare a înțelegerii sau a reproducerii limbajului vorbit sau scris. Examinarea clinică ar trebui să evalueze vorbirea spontană (fluența), înțelegerea, repetarea, numirea, cititul și scrisul. O schemă de clasificare este prezentată în **Tabelul 61-1**. La aproape toate persoanele dreapta și la mulți dintre stângaci, localizarea centrului limbajului este în emisfera stângă.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

#### Afazia Wernicke

Deși limbajul vorbit pare gramatic, melodic și fără efort (fluent) deseori este practic de neînțeles din cauza unor erori în folosirea cuvintelor, structură și timp, și prezența erorilor parafazice și a neologismelor („jargonului”). Înțelegerea materialului scris și a celui vorbit este grav afectată, așa cum este cazul și cu citirea, scrierea și repetarea. Pacientul pare de cele mai multe ori să nu își dea seama de deficit. Simptomele asociate pot include deficite senzoriale parietale și hemianopsie omonimă. Problemele motorii sunt rare.

Leziunea este localizată în regiunea perisilviană posterioară. Cele mai frecvent întâlnite cauze sunt embolismul la nivelul ramurii inferioare a arterei cerebrale medii dominante (MCA); etiologii mai rare sunt hemoragia intracerebrală, traumatismele craniene severe sau o tumoră.

**TABELUL 61-1 CARACTERISTICILE CLINICE ALE AFAZIEI ȘI ALE AFECȚIUNILOR ÎNRUDITE**

	Comprehen- siunea	Vorbirea repetată	Numirea	Fluența
Wernicke	Afectată	Afectată	Afectată	Păstrată sau ac- centuată
Broca	Păstrată (cu excepția gra- maticii	Afectată	Afectată	Scăzută
Globală	Afectată	Afectată	Afectată	Scăzută
De conducere	Păstrată	Afectată	Afectată	Păstrată
Transcorticală non- fluentă (motorie)	Păstrată	Păstrată	Afectată	Afectată
Transcorticală flu- entă (senzorială)	Afectată	Păstrată	Afectată	Păstrată
De izolare	Afectată	Ecolalie	Afectată	Vorbire fără sens
Anomică	Păstrată	Păstrată	Afectată	Păstrată cu excepția pauzelor pentru găsirea unor cuvinte
Surditate verba- lă pură	Afectată doar pentru limbajul vorbit	Afectată	Păstrată	Păstrată
Alexia pură	Afectată doar pentru citit	Păstrată	Păstrată	Păstrată

### Afazia Broca

Discursul este lipsit de fluență, greoi, muncit, întrerupt de multe pauze în care pacientul își caută cuvintele și de obicei dizartric; exprimarea verbală poate fi redusă la un mormăit sau un singur cuvânt; sunt alterate și numirea și vorbirea repetată. Înțelegerea limbajului vorbit și scris este relativ intactă. Pacientul este deseori conștient de deficit, dar vizibil frustrat de deficit. În cazul leziunilor de mari dimensiuni, poate apărea o hemipareză, iar ochii pot devia către partea leziunii. Mai frecvent sunt prezente grade mai reduse de slăbiciune contralaterală la nivelul feței și a brațului. Rareori, apare pierderea senzorială, iar câmpul vizual este intact.

Leziunea implică girusul frontal inferior dominant (zona Broca), deși zonele corticale și subcorticale de-a lungul fisurii silviene superioare și insulei sunt deseori implicate. De obicei, afazia Broca este cauzată de leziuni vasculare care implică partea superioară a MCA; mai rar este determinată de tumori, hemoragii intracerebrale sau abcese.

### Afazia globală

Toate aspectele vorbirii și ale limbajului sunt lezate. Pacientul nu poate citi, scrie sau repeta și are o înțelegere auditivă redusă. Debitul verbal este minim și lipsit de fluență. Hemiplegia, pierderea semisenzorială și hemianopsia omonimă



sunt de obicei prezente. Sindromul reprezintă combinarea disfuncției zonelor Wernicke și Broca, de obicei având ca sursă ocluzia proximală a MCA care alimentează emisfera dominantă (mai puțin frecvent din cauza unei hemoragii, tumori sau traumatism).

### Afazia de conducere

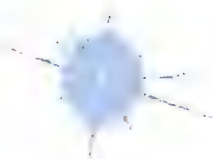
Vorbirea este fluentă, dar parafazică, înțelegerea limbajului vorbit este nealterată, iar repetarea este grav afectată, așa cum este și cazul numirii lucrurilor și al scrisului. Leziunile cruță, dar deconectează funcțional ariile Wernicke și Broca. Majoritatea cazurilor sunt embolice, implicând girusul supramarginal al lobului parietal dominant, lobul temporal dominant sau fasciculul arcuat.

### ■ EXAMENE DE LABORATOR

CT-ul sau RMN-ul identifică localizarea și natura leziunii cauzatoare.

#### TRATAMENT Afazia

- Terapia vorbirii poate fi de ajutor în tratamentul unor cazuri de afazie.
- Atunci când leziunea este provocată de un accident vascular cerebral, recuperarea funcției limbajului atinge maximum în 2-6 luni, după care progresul ulterior este limitat.



Pentru mai multe informații, vezi Mesulam M-M: Aphasia, Memory Loss, and Other Focal Cerebral Disorders, cap. 26, p. 202, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 62

### Tulburările de somn

Tulburările de somn sunt printre cele mai răspândite probleme întâlnite de medici. Mai mult de jumătate dintre adulți prezintă tulburări de somn, iar 50-70 de milioane de americani suferă de tulburări cronice de somn.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Tulburările de somn

Pacienții se pot plânge de: (1) dificultăți în inițierea și menținerea somnului (insomnie); (2) somn excesiv în timpul zilei, oboseală sau epuizare; (3) fenomene comportamentale care apar în timpul somnului [somniaambulism, tulburări de comportament care includ mișcări rapide ale ochilor (REM), mișcări periodice ale piciorului în somn]; sau (4) afecțiuni ale ritmului circadian asociate cu jet lag-ul (neadaptarea la modificarea semnificativă a fusului orar), lucrul în schimburi și sindromul fazei de somn întârziată. O anamneză atentă a obiceiurilor de somn și informațiile obținute de la partener (de exemplu, empu, sforăit puternic, adormirea la volan) sunt extrem de

importante în stabilirea diagnosticului. Pacienții cu o stare de somnolență excesivă ar trebui să evite condusul automobilului până când este implementată o terapie eficientă. Completarea unui jurnal zilnic somn-muncă-medicamente timp de cel puțin 2 săptămâni poate fi deseori de ajutor. Orele de somn și muncă (inclusiv moșăitul în timpul zilei și momentele de trezire din timpul nopții), cât și consumul de droguri și de alcool, inclusiv tablete cu cofeină și hipnotice, ar trebui notate zilnic. Evaluarea de laborator a măsurărilor obiective de somn sunt necesare pentru a evalua afecțiunile specifice, cum ar fi apneea în somn și narcolepsia.

## ■ INSOMNIA

Insomnia sau problema somnului inadecvat, este clasificată în: adormire dificilă (*insomnie de debut al somnului*), treziri frecvente sau susținute (*insomnie în menținerea somnului*), treziri matinale (*insomnia de trezire*), sau oboseală/somnolență persistentă în ciuda unui somn de durată adecvată (*somn fără refacere fizică și psihică*). Insomnia care durează una sau mai multe nopți este denumită *insomnie tranzitorie* și, în general, este cauzată de un stres situațional sau o modificare a programului sau a mediului de somn (de exemplu, empuș, jet lag-ul). *Insomnia pe termen scurt* durează de la câteva zile la 3 săptămâni; este frecvent asociată cu un stres mai prelungit cum ar fi recuperarea după o intervenție chirurgicală sau o boală pe termen scurt. *Insomnia de lungă durată* (cronică) durează mai multe luni sau ani și, spre deosebire de insomnia pe termen scurt, necesită o evaluare temeinică pentru a descoperi cauza subiacentă. Insomnia cronică este cauzată de afecțiuni fluctuante, cu exacerbare spontană sau indusă de stres.

Toate insomniile pot fi exacerbate și perpetuate de comportamente care nu duc la inițializarea sau menținerea somnului. Igiena deficitară a somnului se caracterizează printr-un tipar comportamental anterior somnului și/sau condițiilor de mediu în dormitor care nu sunt propice somnului. Ca alternativă pentru somnifere, pacientul ar trebui să încerce să evite activitățile stresante înainte de a merge în pat, să păstreze mediul din dormitor doar pentru somn și să mențină ora de trezire constant.

### Insomnia de adaptare (insomnia acută)

*Insomnia acută* poate apărea după o modificare a mediului de somn (de exemplu, un pat nefamiliar dintr-un hotel sau spital), înainte sau după un eveniment major de viață, sau o situație care induce anxietate. Tratamentul este simptomatic, cu folosirea intermitentă a hipnoticelor și rezolvarea factorului de stres.

### Insomnia psihofiziologică

Acești pacienți sunt preocupați de incapacitate de a dormi cum trebuie în timpul nopții. Ar trebui acordată atenție riguroasă igienei somnului și corectării comportamentelor contraproductive și activante de dinainte de somn. Terapia comportamentală este tratamentul de elecție.

### Droguri și medicamente

Cofeina este probabil cauza farmacologică cea mai comună a insomniei. Alcoolul și nicotina pot, de asemenea, să interfereze cu perioada de somn, în ciuda faptului că mulți pacienți folosesc acești agenți să se relaxeze și să promoveze somnul. Anumite medicamente eliberate cu rețetă, inclusiv antidepresive, simpatomimetice și glucocorticoizi, pot produce insomnia. Pe lângă acestea, insomnia de rebound poate apărea ca urmare a sevrajului acut la hipnotice,





în special după folosirea de doze mari de benzodiazepine cu durată scurtă de acțiune. Din acest motiv, dozele de hipnotice ar trebui să fie mici spre moderate și este încurajată reducerea treptată a acestora.

### Tulburări de mișcare

Pacienții care prezintă *sindromul picioarelor neliniștite* (SPN) acuză o senzație de târâre sau agățare profund în călcâie sau coapse, asociată cu o dorință irezistibilă de a-și mișca picioarele; simptomele se agravează în mod tipic mai grave în timpul nopții. Deficiența de fier și insuficiența renală pot cauza SPN secundar. Tratamentul constă în administrarea de medicamente dopaminergice (pramipexol 0,25-0,5 mg zilnic la ora 20, sau ropinirol 0,5-4,0 mg zilnic la ora 20). Tulburarea cu mișcări periodice ale membrelor în somn (PLMS) se caracterizează prin extinderi stereotipe ale halucelui și dorsiflexia labei piciorului la fiecare 20 până la 40 de secunde în timpul somnului non-REM. Opțiunile de tratament includ medicamente dopaminergice sau benzodiazepine.

### Alte afecțiuni neurologice

O serie de afecțiuni neurologice pot produce întreruperea somnului profund atât prin mecanisme directe, nespecifice (de exemplu, durere de gât sau spate) sau prin afectarea directă a structurilor SNC implicate în generarea și controlul somnului. Afecțiunile frecvent întâlnite care să fie luate în considerare sunt: *demența de cauze diferite, epilepsia, boala Parkinson și migrena*.

### Afecțiuni psihice

Aproximativ 80% dintre pacienții cu afecțiuni psihice acuză tulburări de somn. Afecțiunea subiacentă poate fi: depresia, mania, o tulburare de anxietate sau schizofrenia.

### Afecțiuni medicale

În astmul bronșic, variațiile zilnice ale rezistenței căilor respiratorii au ca rezultat accentuarea simptomelor în timpul nopții. Tratamentul astmului cu compuși pe bază de teofilină, agoniști adrenergici sau glucocorticoizi poate afecta somnul. Steroizii inhalați care nu afectează somnul reprezintă o alternativă potrivită pentru medicamentele orale. *Ischemia cardiacă* este, de asemenea, asociată cu afectarea somnului; ischemia în sine poate fi cauzată de creșterea tonusului simpatic ca rezultat al apneei în somn. Pacienții pot avea coșmaruri sau vise aproape reale. *Dispnee paroxistică nocturnă* poate, de asemenea, să apară ca o consecință a ischemiei cardiace, ce cauzează congestie pulmonară exacerbată de poziția orizontală. Alte afecțiuni asociate cu întreruperea somnului sunt: *boala pulmonară obstructivă cronică, fibroza chistică, hipertiroidismul, menopauza, boala de reflux gastroesofagian, insuficiența renală cronică și insuficiența hepatică*.

## TRATAMENT      Insomnia

**INSOMNIA FĂRĂ CAUZE IDENTIFICABILE**      Insomnia primară este un diagnostic de excludere.

- Tratamentul constă în: terapii comportamentale pentru anxietate și condiționare negativă; farmacoterapie și/sau psihoterapie pentru tulburările de dispoziție/anxietate; se pune accentul pe o bună igienă a somnului; și hipnotice cu administrare intermitentă pentru exacerbările insomniei.

- Terapia cognitivă pune accentul pe înțelegerea naturii somnului normal și a ritmului circadian, pe folosirea terapiei cu lumină și imagini pentru a bloca intruziuni ale gândurilor nedorite.
- Modificările comportamentale implică restricții ale orei de somn, stabilirea unui orar precis pentru somn și reguli ale spațiului de somn.
- Folosirea judicioasă a agoniștilor receptorilor benzodiazepinei cu durată scurtă de acțiune poate fi eficientă; opțiunile includ zaleplon (5-20 mg), zolpidem (5-10 mg), triazolam (0,125-0,25 mg), eszopiclon (1-3 mg). Se limitează utilizarea acestora la 2-4 săptămâni maxim pentru tratamentul insomniei acute sau se administrează intermitent în cazul insomniei cronice.

## ■ SOMNOLENȚA DIURNĂ

Diferențierea între somnolență și acuza subiectivă de oboseală poate fi dificilă. Cuantificarea somnolenței diurne poate fi realizată într-un laborator de somn folosindu-se testul latenței multiple a somnului (MSLT), măsurarea repetată în timpul zilei a latenței somnului în condiții standardizate. Cauzele cele mai frecvente sunt redate pe scurt în [Tabelul 62-1](#).

### Sindromul apneei de somn

Disfuncția respiratorie în timpul somnului este o cauză frecventă a somnolenței diurne excesive și/sau a tulburărilor de somn nocturn, afectând anual aproximativ 2-5 milioane de americani. Episoadele pot fi cauzate de ocluzia căilor aeriene (*apnee de somn obstructivă*), absența efortului respirator (*apnee de somn centrală*) sau combinația acestor factori (*apnee de somn mixtă*). Obstrucția este exacerbată de obezitate, poziția orizontală, sedative (în special alcool), obstrucție nazală și hipertiroidism. Apneea de somn este în special prevalentă la persoanele supraponderale și vârstnici, și rămâne nediagnosticată la 80-90% dintre indivizii afectați. Tratamentul constă în corectarea factorilor enumerați mai sus, dispozitive cu presiune pozitivă a căilor aeriene, dispozitive orale și, uneori, intervenție chirurgicală ([Cap. 146](#)).

### Narcolepsia

Somnolența excesivă în timpul zilei și afectarea somnului REM în zona de trezire (cataplexie, halucinații hipnagogice și paralizie în somn). Cataplexia, pierderea bruscă a tonusului muscular la nivelul brațelor, al picioarelor sau al feței, este precipitată de stimuli emoțional decadenți cum ar fi râsul sau tristețea. Simptomele de narcolepsie ([Tabelul 62-2](#)) debutează de obicei în a doua decadă de viață, deși poate varia de la 5 până la 50 de ani; prevalența este de 1 la 4 000 de persoane. Narcolepsia are o componentă genetică; aproape toți pacienții cu cataplexie sunt pozitivi la testul pentru HLA DQB1\*0602. Neuronii hipotalamici care conțin neuropeptidul hipocretină (orexină) reglează ciclul trezire/somn, iar pierderea acestor celule, posibil din cauza unei afecțiuni autoimune, a fost implicată în narcolepsie. Diagnosticul se stabilește prin studii de somn care confirmă latența scurtă a somnului de zi și o tranziție rapidă în somn REM.

#### TRATAMENT

#### Narcolepsia

- Somnolența se tratează cu modafinil (200-400 mg/zi administrate într-o singură doză).
- Alte stimulente cum ar fi metilfenidatul (10 mg x 2/zi până la 20 mg x 4/zi) sau dextroamfetamina (10 mg x 2/zi) sunt alternative, în special pentru pacienții refractari.



**TABELUL 62-1 EVALUAREA PACIENTULUI CARE PREZINTĂ SOMNOLENȚĂ DIURNĂ EXCESIVĂ**

Caracteristici ale anamnezei și ale examinării fizice	Evaluarea diagnostică	Diagnostic	Tratament
Obezitate, sforăit, hipertensiune arterială	Polisomnografie cu monitorizarea respiratorie	Apnee de somn obstructivă	Presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; chirurgie ENT (de exemplu, uvulopalatofaringoplastie); proteze dentare, terapie farmacologică (de exemplu, protriptilină); scădere în greutate
Cataplexie, halucinații hipnogogice, paralizia în somn, antecedente heredo-colaterale	Polisomnografie cu testări multiple ale latenței somnului	Sindrom narcolepsie-cataplexie	Stimulente (de exemplu, modafinil, metilfenidat); antidepressive supresoare de REM (de exemplu, protriptilină), consiliere genetică
Sindromul picioarelor neliniștite, tulburări de somn, afecțiuni medicale predispozante (de exemplu, deficiență de fier sau insuficiență renală)	Evaluarea pentru afecțiuni medicale predispozante	Sindromul picioarelor neliniștite	Tratamentul afecțiunilor predispozante, dacă este posibil; antagoniști de dopamină (de exemplu, pramipexol, ropinirol)
Tulburări de somn, afecțiuni medicale predispozante (de exemplu, astm bronșic), și/sau terapii medicale predispozante	Înregistrarea într-un jurnal al perioadelor somn-trezire	Insomnie (vezi textul)	Tratamentul afecțiunii predispozante și/sau modificări ale terapiilor, dacă este posibil; terapie comportamentală; agoniști ai receptorilor de benzodiazepină cu acțiune scurtă (de exemplu, zolpidem)

**Abrevieri:** ENT, urechi, nas, faringe; REM, mișcări rapide ale ochilor.

**TABELUL 62-2 PREVALENȚA SIMPTOMELOR ÎN NARCOLEPSIE**

Simptom	Prevalență, %
Somnolență diurnă excesivă	100
Tulburări de somn	87
Cataplexie	76
Halucinații hipnagogice	68
Paralizie în somn	64
Tulburări de memorie	50

**Sursa:** modificat după T.A. Roth, L. Merlotti în S.A. Burton și colab. (ed.). *Narcolepsy 3rd International Symposium: Selected Symposium Proceedings*, Chicago, Matrix Communications, 1989.

- Cataplexia, halucinațiile hipnagogice și paralizia în somn răspund la anti-depresivele triciclice protriptilină (10-40 mg/zi) și clomipramină (25-50 mg/zi), și la fluoxetină, un inhibitor selectiv de recaptare a serotoninei (10-20 mg/zi). Alternativ, se poate administra gama-hidroxibutirat (GHB) la culcare și 4 ore mai târziu; este eficient în reducerea episoadelor de cataplexie din timpul zilei.
- Durată suficientă pentru somnul nocturn și perioade scurte de somn în timpul zilei sunt alte măsuri preventive.

#### ■ TULBURĂRILE RITMULUI CIRCADIAN

Insomnia sau hipersomnia pot apărea în afecțiuni ale temporizării somnului mai degrabă decât în generarea somnului. Astfel de afecțiuni sunt: (1) organice – din cauza unui defect al pacemaker-ului hipotalamic circadian sau a răspunsului acestuia la stimulii aferenți, sau (2) de mediu – din cauza unei întreruperi a expunerii la stimulii aferenți din mediu (ciclul lumină/întuneric). Exemple ale acestuia din urmă sunt sindromul schimbărilor rapide de fus orar (jet lag) și munca în schimburi. Somnolența ca urmare a lucrului în schimburi poate fi tratată cu modafinil (200 mg, cu 30-60 de minute înainte de începerea schimbului de noapte) și prin expunere potrivită la lumină puternică. Programele de siguranță la locul de muncă ar trebui să ofere educație despre somn și să sporească atenția la pericolele asociate cu munca pe timp de noapte.

*Sindromul fazei de somn întârziat* este caracterizat cu debutul somnului raportat ca târziu, iar orele de trezire mai târzii, dar cu neafectarea în alt mod a structurii somnului. Fototerapia cu lumină puternică în orele dimineții sau terapia cu melatonină în timpul serii pot fi eficiente.

*Sindromul fazei de somn avansat* se caracterizează prin debutul somnului către începutul serii și trezirea foarte de dimineață. Acești pacienți pot beneficia în urma fototerapiei cu lumină puternică în timpul orelor serii. Unele cazuri autozomal dominante rezultă în urma unei mutații într-o genă (*PER2*) implicată în reglarea pacemaker-ului circadian.

Pentru mai multe informații, vezi Czeisler C. A., Winkelman J. W., Richardson G. S.: *Sleep Disorders*, cap. 25, p. 213, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 63

Afecțiuni ale ochilor  
și tulburări de auz

## AFECȚIUNILE OCHILOR

ABORDAREA  
PACIENTULUI

## Afecțiunile ochilor

Anamneza și examenul fizic permit diagnosticarea cu acuratețe a majorității afecțiunilor oculare fără a fi nevoie de teste de laborator sau imagistice. Examinarea oculară trebuie să includă evaluarea acuității vizuale, reacțiile pupilare, mișcările oculare, alinierea ochilor, câmpurile vizuale și tensiunea intraoculară. Pleoapele, conjunctiva, corneea, camera anterioară, irisul și cristalinul se examinează cu lampa cu fantă. Cu ajutorul oftalmoscopului se vizualizează fundul de ochi.

Pierderea acută a vederii sau diplopia la un pacient care nu prezintă inflamație oculară semnifică adeseori o afecțiune oculară sau neurologică gravă și trebuie tratată de urgență (Cap. 58). În mod paradoxal, apariția unei hiperemii oculare, chiar însoțită de durere, are implicații mai puțin grave atât timp cât acuitatea vizuală nu este afectată.

## ■ AFECȚIUNI SPECIFICE

## Ochiul hiperemic sau dureros

Cauzele frecvente sunt enumerate în Tabelul 63-1.

**Traumatisme minore.** Pot produce abraziuni ale corneei, hemoragii subconjunctivale sau corp străin intraocular. Integritatea epitelului corneean este evaluată prin aplicarea unei picături de fluoresceină în ochi și examinarea cu lampa cu fantă (folosind o lumină albastru-cobalt) sau cu o lanternă cu filtru albastru. Sacii conjunctivali trebuie examinați cu atenție pentru determinarea corpilor străini, tracționând pleoapa inferioară în jos, iar cea superioară trebuie răsucită în sus.

## TRATAMENT

## Traumatisme minore

- Arsurile chimice și corpii străini se tratează prin irigare abundentă cu ser fiziologic.
- Corpii străini pot fi îndepărtați cu ajutorul unui aplicator cu vată la vârf, umezit, după aplicarea unei picături de anestezic local.
- Abraziunile corneei necesită aplicarea unui unguent cu antibiotic, un agent midriatic (ciclopentolat 1% și bandaj ocular).

**TABELUL 63-1 CAUZE ALE OCHIULUI HIPEREMIC SAU DUREROS**

Traumatism cu un obiect contondent sau penetrant
Substanțe chimice
Abraziuni ale corneei
Corp străin
Lentile de contact (utilizarea excesivă sau infecția)
Expunerea corneei (paralizia nervilor cranieni 5 și 7, ectropion)
Hemoragie subconjunctivală
Blefarită
Conjunctivită (infecțioasă sau alergică)
Ulcer corneean
Keratita herpetică
Zona zoster oftalmică
Keratoconjunctivita sicca (ochiul uscat)
Dacriocistita
Episclerita
Sclerita
Uveita anterioară
Endoftalmita
Glaucomul acut cu unghi închis
Medicamente
Pinguecula
Pterygium
Protoza (masă retrobulbară, celulită orbitală, oftalmopatia Graves, pseudotumora orbitală, fistula carotido-cavernoasă)

**Infecția** Infecția pleoapelor și a conjunctivei (blefaroconjunctivita) produce hiperemie și iritație, dar nu afectează acuitatea vizuală și nu produce durere. Adenovirusurile reprezintă cauza cea mai frecventă a „ochiului roșu”. Pot produce o secreție apoasă, în timp ce infecțiile bacteriene au tendința să producă un exsudat mucopurulent. Examinarea cu lampă cu fantă arată o corneă neafectată, clară și lucioasă. Infecția corneei (keratita) este o afecțiune mai gravă decât blefaroconjunctivita din cauza riscurilor de cicatrizare, perforație a corneei și orbire. Pe glob, cele două cauze majore ale orbirii prin keratită sunt traomul consecutiv infecției cu *Chlamydia* și deficitul de vitamina A, corelat cu malnutriția; în Statele Unite, lentilele de contact dețin un rol major în infecția și ulcerarea corneei. Un aspect dendritic al ulcerăției epiteliului corneean, evidențiat prin colorare cu fluoresceină, este patognomonic pentru keratita cu virus herpes simplex, dar este întâlnit numai în puține cazuri.



**TRATAMENT Infecția**

- Igiena riguroasă a mâinilor și antibiotice locale cu spectru larg pentru blefarconjunctivită (sulfacetamidă 10%, polimixină-bacitracină-neomicină sau trimetoprim-polimixină).
- Keratita necesită terapie antibiotică empirică (aplicată de obicei topic și subconjunctival) până la obținerea rezultatelor culturilor efectuate din probele corneene.
- Keratita herpetică se tratează cu agenți antivirali topici, cicloplegice și aciclovir pe cale orală.

**Inflamația** Inflamația ochiului, în absența infecției, poate produce episclerită, sclerită sau uveită (irită sau iridociclită). Cele mai multe cazuri sunt idiopatice, dar unele apar în cadrul unor boli autoimune. Secreția este absentă. Apare hiperemie ciliară din cauza congestiei vaselor conjunctivale și episclerale profunde din vecinătatea limbului corneean. Diagnosticul de uveită necesită examinarea cu lampă cu fantă pentru identificarea celulelor inflamatorii care plutesc în umoarea apoasă din camera anterioară sau sunt depozitate pe endoteliul corneean (precipitate keratinice).

**TRATAMENT Inflamația**

- Se administrează agenți midriatici (pentru reducerea durerii și prevenirea formării sinechiilor), AINS și glucocorticoizi topici. (**Notă:** tratamentul prelungit cu glucocorticoizi oculari poate cauza cataractă și glaucom.)

**Glaucomul acut cu unghi închis** Este o cauză rară, frecvent greșit diagnosticată a ochiului roșu, dureros. Deoarece camera anterioară este îngustă, drenarea umorii apoase către unghiul camerei anterioare este blocată din cauza irisului periferic. Tensiunea intraoculară crește brusc, determinând durere, congestie oculară, edem corneean, vedere încețoșată și cu umbre, cefalee și greață. Diagnosticul se pune prin măsurarea tensiunii intraoculare în timpul unui atac acut.

**TRATAMENT Glaucomul acut cu unghi închis**

- Atacul acut se tratează prin constricția pupilei cu o picătură de pilocarpină și scăderea presiunii intraoculare cu acetazolamidă (p.o. sau i.v.), beta-blocante topice, analogi prostaglandinici și agoniști alfa-adrenergici.
- Dacă aceste măsuri nu dau rezultate, se poate utiliza laserul pentru a crea un orificiu la periferia irisului, în scopul deblocării pupilare.

**Pierdere cronică de vedere**

Cele mai frecvente cauze sunt listate în **Tabelul 63-2**.

**Cataracta** Reprezintă opacifierea cristalinului, suficientă pentru a diminua vederea, ca rezultat al procesului de îmbătrânire. Cataracta se produce mai rapid la pacienții cu antecedente de traumatisme oculare, uveită sau diabet

**TABELUL 63-2 CAUZELE PIERDERII PROGRESIVE, CRONICE A VEDERII**

Cataractă

Glaucom

Degenerescență maculară

Retinopatie diabetică

Tumora de nerv optic sau chiasmă optică

Tumora intraoculară

Retinită pigmentară

Membrană epiretiniană

Orificiu macular

zaharat. Radioterapia și tratamentul cu glucocorticoizi pot induce cataracta ca efect secundar. Tratamentul constă în extracția chirurgicală a irisului opacifiat și înlocuirea cu un iris intraocular artificial.

**Glaucomul** Este o neuropatie optică insidioasă, care evoluează lent spre pierderea vederii, asociată de obicei cu creșterea cronică a tensiunii intraoculare. Doar la o mică parte dintre pacienții cu glaucom unghiul este închis. Majoritatea pacienților cu glaucom prezintă unghiuri deschise ale camerei anterioare, fără să se cunoască etiologia presiunii intraoculare crescute. Diagnosticul se pune prin demonstrarea prezenței scotoamelor arcuate (fascicul de fibre nervoase) la testele de perimetrie, excavarea patologică de la nivelul discului optic (Fig. 63-1) și măsurarea tensiunii intraoculare.



**FIGURA 63-1** Glaucomul determină „excavarea” cu marginea neurală a papilei optice distruse și excavația fiziologică de la nivelul discului optic se mărește. Diametrul excavației-papilă este la acest pacient de 0,7/1,0.





**FIGURA 63-2** Degenerescenta maculară legată de vârstă începe prin acumularea de corpi hialini în maculă, care apar ca depozite subretiniene de culoare galbenă.

#### TRATAMENT

#### Glaucom

- Tratamentul constă în administrarea locală de agonisti adrenergici, beta-blocante, analogi prostaglandinici și inhibitori ai anhidrazei carbonice pe cale orală.
- Tratamentul cu laser al rețelei trabeculare de la nivelul unghiului camerei anterioare ameliorează drenajul umorii apoase din ochi.
- În cazul în care tratamentul medical sau laserterapia eșuează, trebuie plasat pe cale chirurgicală un filtru (trabeculectomie) sau o valvă.

**Degenerescenta maculară** Există o formă „uscată” și o formă „umedă”. În forma uscată se acumulează depozite extracelulare, numite corpi hialini, sub epiteliul pigmentar retinian (Fig. 63-2). Pe măsură ce aceștia se acumulează, vederea se deteriorează treptat. În forma umedă, apar vase de neoformație sub epiteliul pigmentar retinian. Hemoragiile de la nivelul acestor vase pot determina pierderea acută a vederii centrale la vârstnici, deși încetșarea vederii se produce gradual. Examenul maculei evidențiază corpii hialini și hemoragiile subretiniene.

#### TRATAMENT

#### Degenerescenta maculară

- Tratamentul cu vitaminele C și E, beta-caroten și zinc întârzie procesul de degenerescentă maculară uscată.

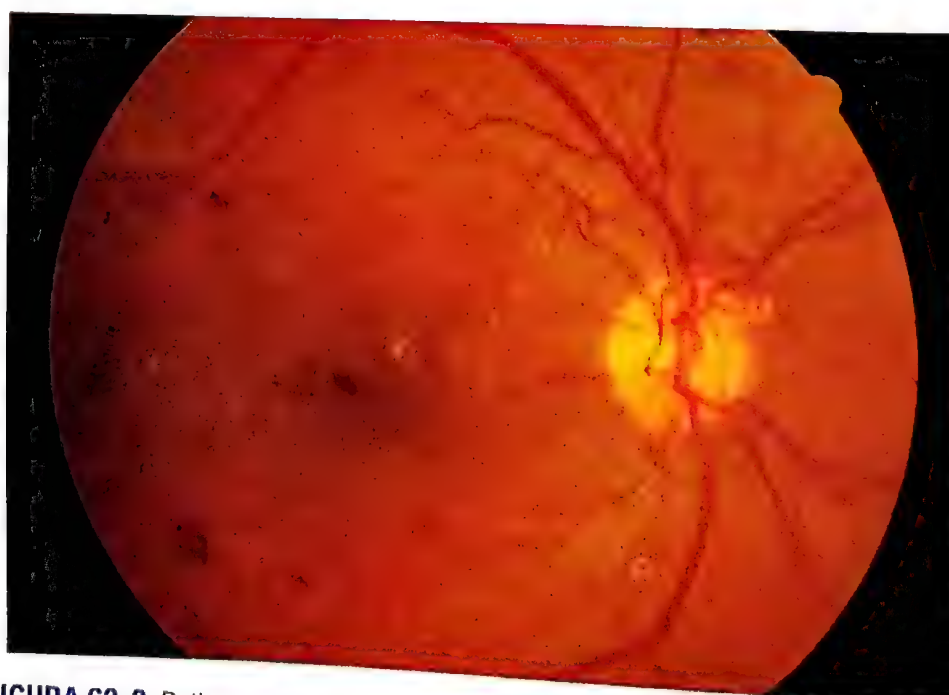
- Tratamentul degenerescenței maculare umede constă în injectarea de antagoniști ai factorului de creștere vasculară endotelială direct în cavitatea vitroasă (o dată pe lună).

**Retinopatia diabetică** Este o cauză majoră de cecitate în Statele Unite. Se dezvoltă în ani de zile după debutul diabetului zaharat. Se manifestă prin hemoragii intraretiniene, exsudat, infarcte în stratul de fibre nervoase (pete vătuite) și edem macular. Retinopatia diabetică proliferativă se caracterizează prin proliferarea vaselor de neoformație pe suprafața retiniană, cauzând orbirea prin hemoragii în corpul vitros, dezlipirea de retină și glaucom (**Fig. 63-3**).

**TRATAMENT****Retinopatia diabetică**

- Toți bolnavii cu diabet zaharat trebuie examinați periodic de un medic oftalmolog, pentru supravegherea retinopatiei diabetice.
- Pentru a preveni apariția complicațiilor, se efectuează fotocoagularea panretiniană cu laser.

**Tumori** Tumori nervului optic sau ale chiasmei optice sunt rare, dar pot scăpa detectării, deoarece produc pierderea treptată a vederii și puține date obiective la examinare, cu excepția palidității discului optic. Tumori hipofizare sunt cele mai frecvente leziuni; determină pierderea vederii monocular sau bitemporal. Melanomul este cea mai comună tumoră primară a globului ocular.



**FIGURA 63-3** Retinopatie diabetică manifestată prin hemoragii în corpul vitros, exsudat de culoare galbenă și vase de neoformație. Acest pacient prezintă vase de neoformație proliferând din discul optic, necesitând fotocoagulare panretiniană cu laser.



## TRATAMENT

## Tumori

- Tumori hipofizare mari care produc compresia chiasmei optice sunt îndepărtate chirurgical pe cale transsfenoidală.
- În unele cazuri, tumorile mici pot fi ținute sub observație sau controlate farmacologic (de exemplu, bromocriptină pentru prolactinom).

## TULBURĂRILE DE AUZ

Aproximativ 10% dintre adulți prezintă o scădere a auzului, iar o treime dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani prezintă o hipoacuzie suficient de importantă pentru a necesita proteză auditivă. Hipoacuzia poate fi cauzată de afecțiuni ale pavilionului urechii, ale canalului auditiv extern, ale urechii medii, ale urechii interne sau ale căilor auditive centrale. În general, *leziunile pavilionului urechii, ale conductului auditiv extern sau ale urechii medii determină hipoacuzie de transmisie, în timp ce leziunile urechii interne sau ale nervului VIII cranian determină hipoacuzie de percepție.*

ABORDAREA  
PACIENTULUI

## Tulburări de auz

Scopul este de a determina: (1) tipul de hipoacuzie (de transmisie, de percepție sau mixtă); (2) severitatea afectării; (3) anatomia leziunii și (4) etiologia. Trebuie evaluate: modul de debut (brusc versus insidios), evoluția (rapidă versus lentă) și dacă simptomele sunt uni- sau bilaterale. Se întreabă pacientul despre prezența tinitusului, a vertijului, a dificultăților de echilibru, a senzației de plenitudine otică, a otoreei, a cefaleei și a simptomelor afectării nervului facial sau a altor nervi cranieni. De asemenea, este important de precizat dacă pacientul a suferit anterior un traumatism cranian, dacă a fost expus la ototoxine și zgomot ocupațional sau recreațional și dacă are antecedente heredo-colaterale de afectare a auzului. Examenul fizic trebuie să evalueze pavilionul urechii, conductul auditiv extern și membrana timpanică. La vârstnici, canalul auditiv extern este adeseori uscat și fragil; este de preferat să se elimine dopurile de ceară cu un dispozitiv de aspirație sau cu o sondă decât prin irigare. Se inspectează cavitatea nazală, nazo-faringiană, nervii cranieni și tractul respirator superior. O secreție seroasă unilaterală exclude un neoplasm.

Testele Weber și Rinne sunt utilizate pentru diferențierea hipoacuziei de transmisie de cea de percepție. *Testul Rinne:* se țin brațele unui diapazon în vibrație (512 Hz) lângă orificiul canalului auditiv extern, apoi se plasează coada diapazonului pe procesul mastoidian. În mod normal, tonul este perceput mai puternic prin conducere aeriană decât prin conducere osoasă; în cazul hipoacuziei de transmisie, tonul este perceput mai puternic prin conducere osoasă. *Testul Weber:* se plasează coada unui diapazon în vibrație pe vertex. În cazul unei hipoacuzii unilaterale de conducere, tonul este perceput în urechea afectată; în cazul unei hipoacuzii unilaterale de percepție, tonul este perceput în urechea neafectată.

## ■ INVESTIGAȚII DE LABORATOR

**Evaluarea audiologică** Audiometria tonală pură evaluează acuitatea auditivă pentru tonurile pure. Capacitatea de a recunoaște cuvintele necesită o sincronizare mai mare a răspunsurilor neuronale decât în cazul aprecierii prin tonuri



pure; *audiometria vocală* testează claritatea auzului. *Timpanometria* măsoară impedanța urechii medii la zgomot; este utilă în diagnosticul exsudatelor urechii medii. *Emisiile otoacustice (OAE)* se măsoară cu microfoane în conductul auditiv extern; prezența lor indică faptul că celulele ciliate externe de la nivelul organului lui Corti sunt intacte; se utilizează în evaluarea pragului auditiv și pentru diferențierea hipoacuziei senzoriale de cea neuronală. *Electrocochleargrafia* măsoară potențialele auditive evocate, generate în cohlee și nervul auditiv; este utilă în diagnosticul bolii Ménière. *Potențialele cerebrale auditive evocate (BAER)* localizează sediul hipoacuziei neurosenzoriale.

**Studiile de imagistică** CT-ul de os temporal cu secțiuni fine de 0,3-0,6 mm poate determina calibrul canalului auditiv extern, integritatea lanțului osicular, prezența unor afecțiuni ale urechii medii sau ale mastoidei, malformații ale urechii interne sau eroziuni osoase (otită medie cronică sau colesteatom). RMN-ul este superior CT-ului în cazul evidențierii structurilor retrocochleare, inclusiv al unghiului cerebelopontin (schwannomul vestibular) și al trunchiului cerebral.

## ■ ETIOLOGIA HIPOACUZIEI (FIG. 63-4)

### Hipoacuzia de transmisie

Cauzele pot fi: obstrucția canalului auditiv extern prin dopuri de ceară, detritusuri celulare și corpi străini; inflamarea peretelui interior al conductului; perforații ale membranei timpanice; întreruperea lanțului osicular, de exemplu, prin necroza procesului lung al nicovalei, prin traumatisme sau infecții; otoscleroză; exsudat, cicatrici sau neoplasme ale urechii medii. Surditatea însoțită de otoree este cel mai probabil cauzată de otita medie sau de colesteatom.

*Colesteatomul*, o masă de epiteliu scuamos în urechea medie sau pe mastoidă, este o leziune benignă, cu evoluție lentă, care distruge osul și țesuturile moi adiacente. O secreție cronică otică ce nu răspunde la terapie antibiotică sugerează un colesteatom; tratamentul este chirurgical.

O hipoacuzie de transmisie cu canal auditiv normal și membrană timpanică intactă sugerează o patologie osiculară. Fixarea oscioarelor prin otoscleroză este o cauză frecventă a hipoacuziei de transmisie de frecvență joasă; debutul acestei afecțiuni este la sfârșitul decadei a treia de viață. La femei, hipoacuzia poate fi remarcată în timpul sarcinii. O proteză auditivă sau stapedectomia pe cale chirurgicală poate oferi reabilitarea auzului.

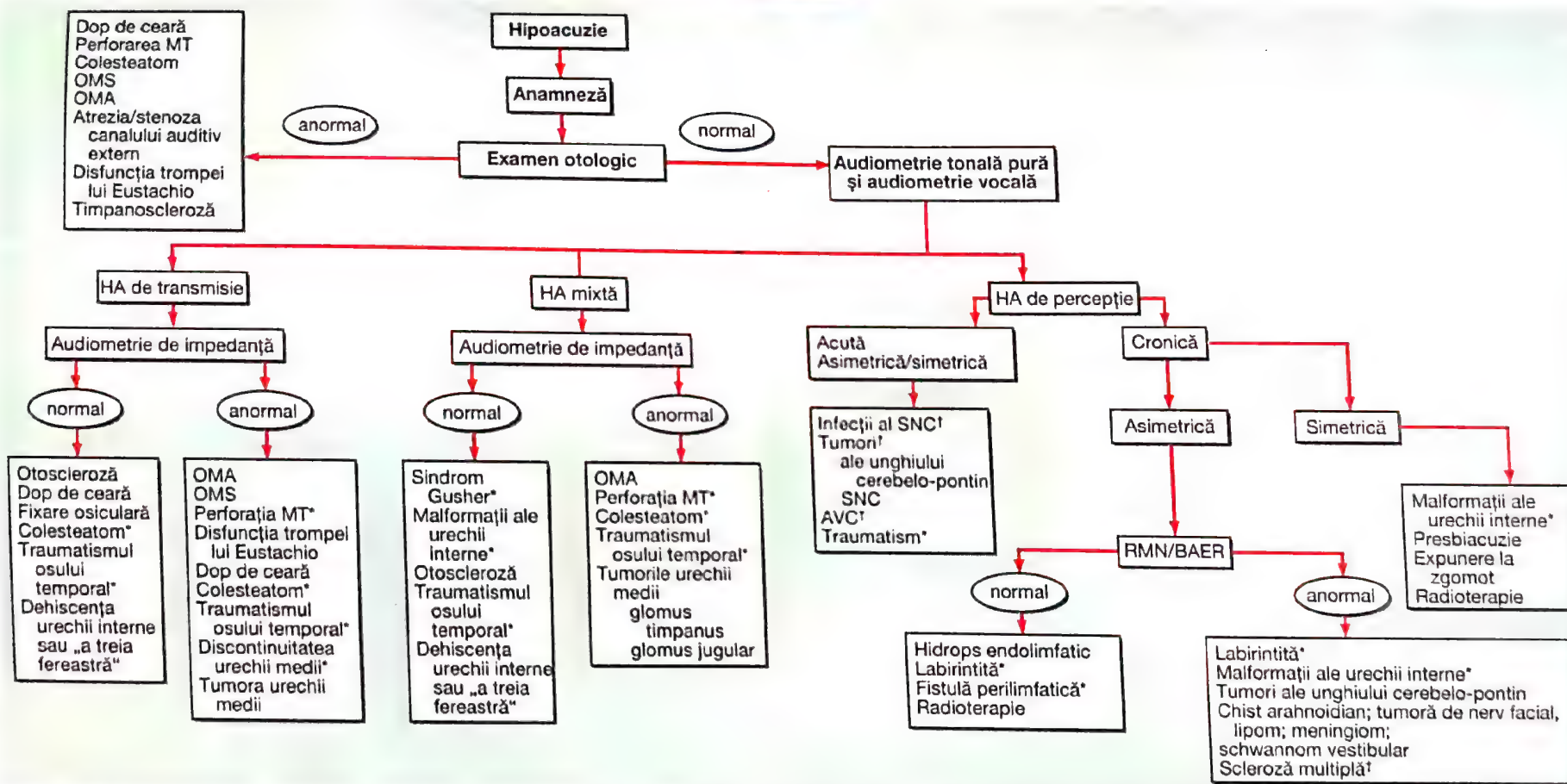
*Disfuncția trompei lui Eustachio* este frecventă și poate predispute la otită medie acută (OMA) sau otită medie seroasă (OMS). Traumatismele, OMA sau otita medie cronică reprezintă cauzele principale ale perforației membranei timpanice. În timp ce perforațiile de dimensiuni mici se vindecă spontan, cele mari necesită timpanoplastie chirurgicală (eficiență > 90%). Pentru diagnosticul OMA, al OMS, al otitei medii cronice, al dopului de ceară, al perforației de membrană timpanică și al disfuncției trompei lui Eustachio este de obicei suficientă otoscopia.

### Hipoacuzia de percepție

Cauzele sunt: lezarea celulelor ciliate ale organului lui Corti, secundară zgomotelor puternice, infecțiile virale, medicamentele ototoxice (de exemplu, salicilați, chinină și analogi, antibiotice aminoglicozidice, diuretice ca furosemid și acid etacrinic, chimioterapice ca cisplatinul), fracturile osului temporal, meningită, otoscleroză cohleară, boala Ménière și îmbătrânirea. Malformațiile congenitale







**FIGURA 63-4** Algoritm pentru abordarea pacientului cu hipoacuzie. OMA, otită medie acută; HA, hipoacuzie; OMS, otită medie seroasă; MT, membrană timpanică; AVC, accident vascular cerebral; \*, CT de os temporal; †, RMN.

ale urechii interne pot determina hipoacuzie la unii adulți. Predispoziția genetică singură sau asociată cu influențe ale mediului poate fi de asemenea responsabilă.

*Presbiacuzia* (hipoacuzia asociată vârstei) este cea mai frecventă cauză de hipoacuzie neuro-senzorială la adult. La început, hipoacuzia afectează simetric frecvențele cele mai înalte și, apoi, treptat, și frecvențele mai joase. Afectarea auzului este asociată cu pierderea capacității de înțelegere a vorbirii. Protezele auditive oferă o reabilitare limitată; în cazurile grave, tratamentul de elecție este implantul cohlear.

*Boala Ménière* se caracterizează prin episoade de vertij, hipoacuzie neuro-senzorială fluctuantă, tinitus și senzație de plenitudine otică. Este cauzată de creșterea presiunii lichidului endolimfatic. De obicei, este prezentă hipoacuzia neuro-senzorială unilaterală pentru frecvențe joase. Efectuarea RMN-ului este necesară pentru a exclude patologia retrobulbară, de exemplu tumora de unghi cerebello-pontin sau bolile demielinizante. Terapia pentru controlul vertijului, dieta hiposodată (2 g/zi), diureticele, glucocorticoizii în cură scurtă și gentamicină administrată intratimpanic pot fi utile. În cazurile care nu răspund la acest tratament, se pot efectua decompresia sacului endolimfatic, labirintectomia și secționarea nervului vestibular pentru ameliorarea vertijului rotator, dar nu există un tratament eficient pentru hipoacuzie, tinitus sau senzația de plenitudine otică.

*Schwannomul vestibular* determină hipoacuzie asimetrică, tinitus, tulburări de echilibru (rareori vertij); neuropatia craniană (nervul trigemen sau facial) poate însoți tumorile mari.

Hipoacuzia neuro-senzorială poate fi cauzată de orice boală neoplazică, vasculară, demielinizantă, infecțioasă (inclusiv cu infecția cu HIV) sau degenerativă, ca și de traumatismele care afectează căile auditive centrale.

### Tinitusul

Se definește ca percepția unui sunet inexistent. Poate fi asemănător cu un zumzăit, șuierat sau țiuit și poate fi pulsatil (sincron cu bătăile cordului). Tinitusul este de obicei asociat fie cu o hipoacuzie de transmisie, fie cu o hipoacuzie neuro-senzorială, și poate fi primul simptom al unei afecțiuni severe, cum este schwannomul vestibular. Tinitusul pulsatil necesită evaluarea sistemului vascular cerebral în scopul excluderii tumorilor vasculare de genul glomusului jugular, al anevrismelor, al fistulelor arterio-venoase și al leziunilor stenotice arteriale; de asemenea, poate apărea asociat cu otita medie seroasă.

### TRATAMENT Hipoacuzie

- Protezele auditive au fost îmbunătățite pentru obținerea unei fidelități mai mari și au fost miniaturizate pentru a putea fi introduse în întregime în canalul auditiv extern.
- Protezele auditive digitale pot fi programate de pacient, iar microfoanele multiple și direcționale de la nivelul urechii sunt utile în mediile zgomotoase.
- În cazul în care protezele auditive nu sunt eficiente, se poate efectua un implant cohlear.



- Tratatamentul tinitusului este destul de problematic. Ameliorarea tinitusului poate fi obținută prin mascarea sa printr-un fond muzical. Protezele auditive sunt de asemenea utile în suprimarea tinitusului, la fel ca și dispozitivele care maschează tinitusul, prin faptul că emit la nivelul urechii afectate un sunet care este mai plăcut ca tinitusul. S-a dovedit că administrarea de antidepressive aduce unele beneficii.
- Persoanele cu deficite auditive beneficiază adeseori de eliminarea sau diminuarea zgomotelor inutile pentru a crește raportul semnal/zgomot. Aceste persoane se bazează pe citirea cuvintelor pe buzele interlocutorului; de aceea, fața interlocutorului trebuie să fie bine luminată.

### ■ PROFILAXIE

Hipoacuziile de transmisie pot fi prevenite prin administrarea promptă și corectă de antibiotice pentru otitele medii acute și prin reventilarea urechii medii cu tuburi de timpanostomie în cazul revărsatelor la nivelul urechii medii care durează de peste 12 săptămâni. Deficitul funcției vestibulare și surditatea, cauzate de antibioticele aminoglicozidice, pot fi în mare măsură prevenite prin monitorizarea atentă a concentrațiilor maxime și minime ale acestora în ser.

Zece milioane de americani prezintă hipoacuzie indusă de zgomot și douăzeci de milioane sunt expuși unor zgomote nocive la locurile de muncă. Hipoacuzia indusă de zgomote poate fi prevenită prin evitarea expunerii la zgomote puternice sau prin utilizarea regulată de dopuri auriculare sau manșoane umplute cu fluide pentru atenuarea sunetelor intense.

Pentru mai multe informații, vezi Horton J. C.: Disorders of the Eye, cap. 28, p. 224, și Lalwani A. K.: Disorders of Hearing, cap. 30, p. 248, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 64

### Sinuzita, faringita, otita și alte infecții ale tractului respirator superior

- Infecțiile tractului respirator superior (IRS) sunt principalele cauze ale absenteismului școlar și de la muncă.
- Diagnosticul diferențial între IRS de cauză virală și IRS de cauză primară bacteriană este dificil, deoarece semnele și simptomele sunt asemănătoare.
- IRS sunt adeseori tratate cu antibiotice, deși bacteriile sunt responsabile de doar 25% dintre cazuri. Prescrierea neadecvată de antibiotice pentru IRS este

una dintre cauzele principale ale rezistenței la antibiotice a microorganismelor întâlnite frecvent în comunitate, cum este *Streptococcus pneumoniae*.

### IRS NESPECIFIC

- **Definiție:** IRS nespecifică („răceală comună”) nu prezintă caracteristici de localizare importante.
- **Etiologie:** există multe virusuri (de exemplu, rinovirusuri, coronavirusuri, parainfluenza, influenza, adenovirusuri) care pot produce IRS nespecific.
- **Manifestări clinice:** sindrom cataral acut, ușor, autolimitant, caracterizat tipic prin rinoree, congestie nazală, tuse și faringită.
  - Răgușeala, starea generală de rău, strănutul și febra sunt variabile.
  - Durata medie a simptomelor este de aproximativ o săptămână (variind între 2 și 10 zile).
- **Tratament.** Tratamentul este simptomatic (de exemplu, decongestionante, AINS, dextrometorfan, comprimate pentru supt).
  - Deoarece IRS bacteriene secundare complică doar 0,5-2% dintre răcelile comune, nu este indicată antibioticoterapia.
  - Secrețiile purulente nazale și faringiene sunt factori prognostici pentru infecțiile bacteriene.

### INFECȚIILE SINUSURILOR

- Rinosinuzita este o afecțiune inflamatorie care implică cel mai frecvent sinusul maxilar; apoi, în ordinea frecvenței, sunt afectate sinusurile etmoidale, frontale și sfenoidale.
- Sinuzita determină anual milioane de controale medicale și ocupă locul al cincilea între diagnosticile pentru care se prescriu antibiotice.

#### ■ SINUZITA ACUTĂ

- **Definiție:** sinuzita care durează < 4 săptămâni.
- **Etiologie:** cauze infecțioase și neinfecțioase care determină obstrucția orificiilor sinusale și retenția de mucus.
  - Cauzele infecțioase includ: virusuri (de exemplu, rinovirus, virusul parainfluenza, virusul influenza) și bacterii [de exemplu, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* netipabil și (la copii) *Moraxella catarrhalis*].
    - La pacienții cu sistemul imunitar compromis, pot fi implicați fungii (de exemplu, *Rhizopus*, *Mucor* și ocazional *Aspergillus*).
    - Infecțiile nosocomiale sunt adeseori polimicrobiene și includ *Staphylococcus aureus* și bacili Gram-negativi.
  - Cauzele neinfecțioase sunt: rinita alergică, barotrauma și expunerea la iritanți chimici.
- **Manifestări clinice:** manifestările comune sunt: rinoree, congestie, durere sau senzație de tensiune facială și cefalee.
  - Durere dentară și halitoza se pot asocia cu sinuzita bacteriană.
  - Localizarea durerii depinde de sinusul implicat și adeseori este exacerbată când pacientul se apleacă sau când se află în decubit dorsal.
  - Secundar sinuzitei frontale poate apărea „tumora pufoasă a lui Pott”: tumefacție dureroasă, de consistență păstoasă, la nivelul frunții, determinată de un abces frontal subperiosteal.



- Complicațiile grave includ: meningita, abcesul epidural și abcesul cerebral.
- **Diagnostic:** diagnosticul este dificil, deoarece sunt greu de deosebit clinic sinuzitele virale de cele bacteriene, deși cele de cauză virală sunt mult mai numeroase.
  - Doar 45-50% dintre pacienții cu simptome care persistă peste 10 zile, cu rinoree purulentă, obstrucție nazală și durere facială au sinuzită bacteriană.
  - Dacă se ia în considerare o sinuzită fungică, trebuie efectuată biopsie din zonele implicate.
  - Cu excepția infecțiilor nosocomiale, CT sau radiografia sinusală nu sunt recomandate. Sinuzitele nosocomiale trebuie confirmate prin CT sinusal, iar aspiratul sinusal este trimis pentru efectuarea de culturi și testarea sensibilității (ideal înainte de inițierea antibioterapiei).

#### TRATAMENT ▶ Sinuzita acută

- Cele mai multe cazuri răspund la tratament antibiotic.
- Dacă simptomele sunt ușoare până la moderate, tratamentul trebuie dirijat pentru ameliorarea acestora și pentru facilitarea drenajului sinusal (de exemplu, decongestionante orale sau topice, lavaj cu ser fiziologic).
- Antibioticele se administrează la pacienții la care simptomatologic nu s-a ameliorat după 10 zile de tratament sau la cei cu sinuzită gravă la momentul prezentării la medic.
  - Vezi **Tabelul 64-1** pentru tratamentul antibiotic la adult.
  - Aproximativ 10% dintre pacienți nu răspund la terapia antimicrobiană inițială; în aceste cazuri se ia în considerare consultul unui medic otorinolaringolog pentru efectuarea aspirației sinusale și/sau a lavajului.
- Tratamentul chirurgical este de luat în considerare în cazul sinuzitelor grave, al complicațiilor intracraniene sau al sinuzitei invazive.

#### ■ SINUZITA CRONICĂ

- **Definiție:** sinuzită care persistă > 12 săptămâni.
- **Etiologie:** se asociază frecvent cu infecții bacteriene sau infestații fungice.
- **Sinuzita bacteriană cronică:** este produsă de disfuncția stratului mucociliar mai degrabă ca rezultat al infecțiilor repetate din antecedente decât ca rezultat al persistenței infecției bacteriene.
  - Pacienții acuză senzație constantă de tensiune în sinusuri și congestie nazală, cu exacerbări acute.
  - CT sinusală determină gradul de extindere a bolii, detectează și evaluează răspunsul la tratament.
  - Trebuie obținute endoscopic probe de țesut pentru examenul histologic și efectuarea de culturi.
  - Este necesară efectuarea mai multor cure de antibiotic, adeseori 3-4 săptămâni. Măsurile adjuvante includ: administrarea intranazală de glucocorticoizi, irigația sinusală și evaluarea chirurgicală.
- **Sinuzita fungică cronică** este o boală noninvazivă apărută la gazdele

**TABELUL 64-1** DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR DE TRACT RESPIRATOR SUPERIOR LA ADULȚI<sup>a</sup>

Sindrom, criteriile de diagnostic	Recomandări pentru tratament
<b>Sinuzita acută<sup>b</sup></b>	<p><i>Terapie inițială</i></p> <p>Amoxicilină, 500 mg p.o. x 3/zi sau 875 mg p.o. x 2/zi</p> <p><i>Alergie la penicilină</i></p> <p>TMP-SMX, 1 tabletă DS p.o x 2/zi, 10-14 zile</p> <p><i>Expunere la antibiotice &lt; 30 de zile sau prevalență S. pneumoniae rezistent la penicilină &gt; 30%</i></p> <p>Amoxicilină/clavulanat (cu eliberare prelungită) 2 000 mg p.o. x 2/zi sau</p> <p>fluorochinolone antipneumococice (de exemplu, levofloxacină, 500 mg p.o./zi)</p> <p><i>Eșec recent al tratamentului</i></p> <p>Amoxicilină/clavulanat (cu eliberare prelungită) 2 000 mg p.o. x 2/zi sau</p> <p>Amoxicilină 1 500 mg x 2/zi plus clindamicină, 300 mg p.o. x 4/zi, sau</p> <p>Fluorochinolone antipneumococice (de exemplu, levofloxacină, 500 mg p.o./zi)</p>
<b>Otită medie acută<sup>c</sup></b>	<p><i>Terapie inițială</i></p> <p>Ținerea pacientului sub observație (antibioticoterapia este amânată 48-72 de ore, tratamentul fiind doar simptomatic)</p> <p>Amoxicilină, 2 g p.o./zi divizate în două sau trei doze; sau</p> <p>Cefdinir, 600 mg p.o./zi divizate în una sau două doze sau</p> <p>Cefuroxim, 500 mg p.o. x 2/zi sau</p> <p>Azitromicină, 500 mg p.o., în prima zi; apoi 250 mg/zi p.o. pentru 4 zile</p> <p><i>Expunere la antibiotice &lt; 30 de zile<sup>d</sup> sau eșec recent al tratamentului</i></p> <p>Amoxicilină, 875 mg p.o. x 2/zi, plus clavulanat 125 mg p.o. x 2/zi sau</p> <p>Ceftriaxonă, 1 g/zi i.v./i.m. pentru 3 zile, sau</p> <p>Clindamicină, 300 mg p.o. x 3/zi</p>
<b>Formă gravă</b>	<p><i>Terapie inițială</i></p> <p>Amoxicilină, 875 mg p.o. x 2/zi, plus clavulanat 125 mg p.o. x 2/zi sau</p> <p>Ceftriaxonă, 1 g/zi i.v./i.m. 3 zile</p>
<b>Otită medie seroasă și debut acut al semnelor și al</b>	



**TABELUL 64-1** DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR DE TRACT RESPIRATOR SUPERIOR LA ADULȚI<sup>a</sup> (CONTINUARE)

simptomelor de inflamație a urechii medii, inclusiv temperatură $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ( $102^{\circ}\text{F}$ ) sau otalgie moderată până la severă	<p><i>Expunere la antibiotice &lt; 30 de zile sau eșec recent al tratamentului</i></p> <p>Ceftriaxonă, 1 g/zi i.v./i.m. 3 zile; <i>sau</i></p> <p>Clindamicină, 300 mg p.o. x 3/zi <i>sau</i></p> <p>Se ia în considerare timpanocenteza cu efectuarea de culturi</p>
Faringită acută <sup>b</sup>	<i>Terapie inițială</i>
Suspiciune clinică de faringită streptococică (de exemplu, febră, tumefacția amigdalelor, exsudat, ganglioni limfatici cervicali anteriori măriți/sensibili, absența tusei și a corizei) <sup>c</sup> <i>cu</i> :	<p>Penicilină V, 500 mg p.o. x 3/zi; <i>sau</i></p> <p>Amoxicilină, 500 mg p.o. x 2/zi; <i>sau</i></p> <p>Eritromicină, 250 mg p.o. x 4/zi <i>sau</i></p> <p>Benzatin penicilină G, doză unică de 1,2 milioane unități i.m.</p>
Istoric de reumatism articular acut <i>sau</i>	
Expunere documentată casnică <i>sau</i>	
Testul pentru screeningul rapid al streptococilor pozitiv	

<sup>a</sup> Pentru informații mai detaliate despre diagnosticul și tratamentul la copii, vezi Tabelele 31-1, 31-2 și 31-3 în HPIM-18.

<sup>b</sup> Dacă nu este precizat, durata tratamentului este în general de 10 zile, cu supraveghere adecvată a pacientului.

<sup>c</sup> Durata tratamentului este de 5-7 zile (10 zile în cazul bolii severe).

<sup>d</sup> Eșecul ameliorării și/sau agravarea simptomelor după 48-72 de ore de supraveghere sau tratament.

<sup>e</sup> Unii specialiști susțin tratarea adulților care prezintă aceste semne și simptome fără efectuarea testului rapid al antigenului streptococic.

**Abrevieri:** DS, doză forte (*double-strength*); TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol

**Sursă:** Rosenfeld R.M. și colab: Otolaryngol Head Neck Surg 137(3 Suppl):S1, 2007; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement: Pediatrics 108:798, 2001; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: Pediatrics 113:1451, 2004; R.J. Cooper et al: Ann Intern Med 134:509, 2001; și B. Schwartz și colab: Pediatrics 101:171, 1998.

imunocompetente, determinată de specii *Aspergillus* și fungi dematiaceous. Recidivele sunt frecvente.

- Forma ușoară, nedureroasă, se tratează de obicei pe cale endoscopică chirurgicală, fără tratament antifungic.
- Forma unilaterală cu micetom în sinus se tratează prin intervenție chirurgicală și - dacă a apărut eroziunea osoasă - cu agenți antifungici.

- Sinuzita fungică alergică apare la pacienții cu polipi nazali sau astm bronșic și este o pansinuzită, cu prezența unui mucus extrem de gros, care conține eozinofile, de consistența untului de arahide.

## INFECȚIILE AURICULARE ȘI MASTOIDIENE

### ■ INFECȚIILE URECHII EXTERNE

În absența adenopatiei regionale sau locale, se iau în considerație cauzele neinfecțioase ale inflamației, dintre care traumatismele, înțepăturile de insecte și expunerea la agenți din mediu sunt mai frecvent implicate decât bolile autoimune (de exemplu, lupus eritematos diseminat) sau vasculitele [de exemplu, granulomatoza cu poliangită (Wegener)].

- **Celulita auriculară:** se caracterizează prin urechea externă dureroasă, eritematoasă, tumefiată și caldă, în special lobul auricular, în urma unui traumatism minor. Tratamentul constă în aplicarea de comprese calde și administrarea de antibiotice active împotriva *S. aureus* și a streptococilor (de exemplu, dicloxacilină).
- **Pericondrita:** este infecția pericondrului cartilajului auricular, în urma unui traumatism minor (de exemplu, piercing). Infecția seamănă foarte mult cu celulita auriculară, deși lobul auricular este mai puțin implicat în pericondrită.
  - Tratamentul necesită antibiotice sistemice active împotriva agenților etiologici cel mai frecvent implicați, *Pseudomonas aeruginosa* și *S. aureus*, și constă în peniciline antipseudomonas sau rezistente la penicilază (de exemplu, nafcilină) plus o chinolonă antipseudomonas (de exemplu, ciprofloxacină). Incizia și drenajul pot fi utile; rezoluția infecției este lentă, în câteva săptămâni.
  - Dacă pericondrita nu răspunde la tratament, trebuie să se ia în considerare o etiologie inflamatorie neinfecțioasă (de exemplu, policondrita recidivantă).
- **Otita externă:** este de fapt un grup de boli care implică în primul rând meatul auditiv și este rezultatul unei combinații de căldură și umezeală, cu descurămarea și macerarea epitelului canalului auditiv extern. Toate formele sunt predominant bacteriene, cei mai frecvenți agenți patologici fiind: *P. aeruginosa* și *S. aureus*.
  - **Otita externă acută localizată:** este o furunculoză localizată în treimea externă a canalului, cauzată de obicei de *S. aureus*. Tratamentul constă în administrarea orală de peniciline antistafilococice (de exemplu, dicloxacilină) și drenaj chirurgical în cazul formării unui abces.
  - **Otita externă acută difuză** (urechea înotătorului): conductul auditiv iritat și tumefiat, infecția fiind cauzată de obicei de *P. aeruginosa*; se caracterizează prin durere severă, eritem și tumefiere la nivelul canalului auditiv extern și secreție otică de culoare albă. Tratamentul constă în curățarea urechii pentru a înlătura detritusurile și utilizarea unor antibiotice topice (de exemplu, preparate cu neomicină-polimixină) cu sau fără glucocorticoizi, pentru reducerea inflamației.
  - **Otita externă cronică:** dermatită eritematoasă, pruriginoasă, nedureroasă, care de obicei este cauzată de drenarea unei infecții cronice de la nivelul urechii medii, de traumatisme minore repetate ale conductului sau de infecții cronice rare (de exemplu, lepra sau tuberculoza). Tratamentul constă în identificarea și eliminarea cauzei, dar rezoluția este adeseori dificilă.





- **Otita externă malignă sau necrozantă:** este o infecție lentă progresivă, caracterizată prin otoree purulentă, ureche externă și conduct edematiat și otalgie severă disproporționată față de caracteristicile clinice, cu țesut de granulație în peretele posterior al canalului auditiv extern, la nivelul joncțiunii cartilaj-os.
  - Această infecție amenințătoare de viață, care survine în principal la pacienții vârstnici cu diabet zaharat sau la cei cu sistemul imunitar compromis, poate invada baza craniului, meningele, nervii cranieni și creierul.
  - Agentul etiologic cel mai frecvent implicat este *P. aeruginosa*, dar au fost raportate cazuri produse de alți bacili Gram-negativi, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* și *Aspergillus*.
  - Biopsia din țesutul de granulație (sau din țesuturile mai profunde) este necesară pentru efectuarea de culturi.
  - Tratamentul constă în antibiotice sistemice timp de 6-8 săptămâni: agenți antipseudomonas (de exemplu, piperacilină, ceftazidim) asociați cu un aminoglicozid sau o fluorochinolonă; se pot folosi picături auriculare cu antibiotic activ împotriva *Pseudomonas*, combinat cu un glucocorticoid.
  - Recidiva apare în aproximativ 20% dintre cazuri. Controlul periodic al glicemiei la pacienții diabetici este util în tratamentul și profilaxia recidivelor.

## ■ INFECȚIILE URECHII MEDII

Disfuncția trompei lui Eustachio, adeseori asociată cu IRS, determină inflamația cu un transsudat steril. Frecvent se produce suprainfecția bacteriană sau virală.

- **Otita medie acută:** în general, este precedată de o infecție virală a căilor aeriene superioare, care poate cauza direct o otită medie virală sau predispu-ne la otită medie bacteriană.
  - **Etiologie:** *S. pneumoniae* este izolat în aproximativ 35% dintre cazuri; *H. influenzae* netipabil și *M. catarrhalis* produc, de asemenea, otita medie bacteriană. Îngrijorătoare este creșterea numărului de cazuri de otită medie cauzată de *S. aureus* metilicilino-rezistenți (MRSA). Virusurile (de exemplu, RSV, virusul influenza, rinovirusurile, enterovirusul) sunt întâlnite fie singure, fie în asocieri cu bacterii, în aproximativ 40% dintre cazuri.
  - **Manifestările clinice:** membrana timpanică este imobilă și apare roșie, opacă, bombată sau retractată și poate prezenta perforații spontane.
    - Alte manifestări sunt: otalgia, otoreea, hipoacuzia, febra și starea de iritabilitate.
    - În otita medie acută izolată, eritemul membranei timpanice este nespecific, așa cum apare și în asocieri cu inflamația mucoasei căilor aeriene superioare.
  - **Tratament:** majoritatea formelor ușoare până la moderate se rezolvă într-o săptămână fără un tratament specific. De obicei, ameliorarea simptomelor se face cu analgezice și AINS.
    - Indicațiile pentru tratamentul antibiotic sunt enumerate în Tabelul 64-1.
    - Profilaxia cu antibiotice și intervenția chirurgicală oferă beneficii minime în otita medie acută recidivantă.
- **Otita medie seroasă:** cunoscută și ca otită medie cu revărsat lichidian, această afecțiune poate persista mai multe săptămâni (de exemplu, revărsat acut)

sau luni (de exemplu, după un episod de otită medie acută), fără semne de infecție și asociată cu hipoacuzie semnificativă la nivelul urechii afectate.

- Majoritatea cazurilor se rezolvă spontan în maximum 3 luni fără tratament antibiotic.
- Tratamentul antibiotic sau miringotomia cu tuburi de timpanostomie sunt rezervate pentru pacienții cu revărsat lichidian bilateral care persistă de cel puțin 3 luni și care se asociază cu hipoacuzie bilaterală.
- **Otita medie cronică:** se caracterizează prin secreții purulente persistente sau recurente, cu perforația membranei timpanice, de obicei asociate cu hipoacuzie de percepție.
  - Boala inactivă, caracterizată prin perforația centrală a membranei timpanice, se tratează prin cure de picături otice cu antibiotic în timpul perioadei de drenaj.
  - Boala activă implică formarea unui colestatom, care duce în final la eroziune osoasă, meningită și abces cerebral; este necesar tratamentul chirurgical.
- **Mastoidita:** se caracterizează prin acumularea unui exsudat purulent în celulele pneumatice mastoideene care erodează septurile osoase cu crearea de cavități asemănătoare abceselor.
  - Pacienții prezintă durere, eritem și tumefacție a procesului mastoidian, care determină împingerea pavilionului urechii în exterior și în față, alături de semnele și simptomele de otită medie.
  - Complicațiile sunt rare și includ: abces subperiostal, abcese profunde la nivelul gâtului și tromboză septică a sinusului lateral.
  - Tratamentul inițial empiric cu antibiotice cu spectru larg, administrate intravenos, care se adresează *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *M. catarrhalis* poate fi ulterior restrâns odată ce rezultatele culturilor din fluidul auricular sunt disponibile; în cazurile complicate sau la pacienții la care tratamentul medicamentos a eșuat, se practică mastoidectomia.



## INFECȚIILE CAVITĂȚII BUCALE ȘI ALE FARINGELUI

- Faringita este unul dintre cele mai frecvente motive pentru prezentare la medicul de familie atât pentru adulți, cât și pentru copii.

### ■ FARINGITA ACUTĂ

- **Etiologie:** majoritatea cazurilor de faringită sunt determinate de virusuri, deși la aproximativ 30% nu se poate identifica etiologia.
  - Virusurile: rinovirusurile și coronavirusurile cauzează aproximativ 20% și, respectiv, 5% dintre cazuri; virusul influenza, parainfluenza, HSV, coxsackie EBV și HIV sunt alte cauze virale importante.
  - Bacteriile: *Streptococcus* grup A (GAS) cauzează 5-15% dintre cazurile de faringită la adult. *Fusobacterium necrophorum* determină la adolescenți faringită într-un număr aproape egal cu cel determinat de GAS. Alte cauze bacteriene includ streptococii grup C și G, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae* și bacterii anaerobe.
- **Manifestări clinice:** uneori semnele și simptomele specifice sugerează etiologia.
  - Virusurile respiratorii: simptomele sunt de obicei ușoare și se asociază cu coriză, fără febră, limfadenopatie cervicală dureroasă sau exsudat faringian.
  - Virusul influenza și adenovirusul: infecția cu aceste virusuri se caracterizează prin febră și faringită exsudativă.



- HSV: se caracterizează prin inflamație faringiană și exsudate, vezicule și ulcerații la nivelul palatului.
- Cocksakivirusurile (herpangina): se caracterizează prin mici vezicule pe palatul moale și uvulă, care formează ulcerații albe.
- EBV și CMV: se prezintă ca o faringită exsudativă în asociere cu alte semne de mononucleoză infecțioasă.
- HIV: se asociază cu febră, faringită acută, mialgii, stare generală alterată și uneori o erupție maculo-papulară.
- *Streptococcus*: boala variază de la o formă ușoară până la durere faringiană profundă, febră, frisoane, dureri abdominale și prezența unei membrane faringiene hiperemice cu hipertrofie și exsudate amigdalene; coriza este absentă.
- *Alte bacterii*: adeseori, o faringită exsudativă fără alte manifestări specifice.
- **Diagnostic:** obiectivul principal al testărilor diagnostice este de identificare a cazurilor de faringită GAS.
  - Testele antigenice pentru GAS au o bună specificitate (> 90%), dar sensibilitate variabilă (65-90%); efectuarea de culturi nu se recomandă de rutină la adulți dacă testul antigenic rapid a fost negativ.
  - Alte cauze bacteriene pot fi ratate la testarea de rutină, dacă nu se fac culturi specifice.
  - Dacă se suspicionează infecția cu HIV, trebuie efectuat testul pentru HIV ARN.
- **Tratament:** tratamentul antibiotic pentru infecția cu GAS este detaliat în Tabelul 64-1 și se recomandă pentru prevenirea apariției reumatismului articular acut.
  - În faringitele virale, tratamentul este simptomatic.
  - Terapia antivirală specifică poate fi utilă în cazuri selectate de infecții cu virusul influenza sau HIV.

## ■ INFECȚII ALE CAVITĂȚII BUCALE

Infecțiile oro-labiale cu herpesvirus și candidoza orofaringiană sunt discutate în [Cap. 108](#) și, respectiv, [115](#).

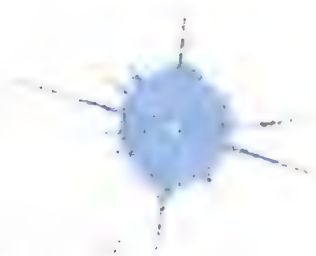
## ■ INFECȚIILE LARINGELUI ȘI ALE EPIGLOTEI

- **Laringita:** laringita acută este o afecțiune frecventă, cauzată de aproape toate virusurile respiratorii majore și de unele bacterii (de exemplu, GAS, *C. diphtheriae* și *M. catarrhalis*). Laringita cronică este mai rară în țările dezvoltate față de cele în curs de dezvoltare și este cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*, fungi endemici (de exemplu, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*) și *Cryptococcus*.
  - Pacientul prezintă răgușeală, afonie și coriză.
  - Tratamentul pentru laringita acută constă în umidificare, repaus vocal și – dacă culturile sunt pozitive pentru GAS – administrarea de antibiotice. Tratamentul laringitei cronice depinde de agentul patogen implicat, a cărui identificare necesită de obicei biopsie și culturi.
- **Epiglottita:** este o celulită acută, rapid progresivă a epiglotei și a structurilor adiacente, care poate determina obstrucția completă – și uneori fatală – a căilor aeriene.
  - Agenții patogenici implicați în producerea epiglotitei sunt: GAS, *S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* și *S. aureus*; odată cu apariția

- vaccinurilor antiHaemophilus influenzae tip B, epiglotita la copii este mult mai rară.
- Simptomele includ: febră, faringită gravă și stare de toxicitate sistemică, hipersalivație. Examinarea fizică evidențiază tulburări de respirație, stridor inspirator și retracții ale peretelui toracic.
  - Vizualizarea directă a faringelui cu un apăsător de limbă nu este indicată, deoarece poate produce laringospasm și obstrucția completă a căilor aeriene. Laringoscopia directă cu laringoscopul cu fibră optică, într-un mediu controlat (de exemplu, în sala de operații) poate fi efectuată pentru confirmarea diagnosticului, luarea de probe pentru culturi și plasarea unei sonde endotraheale.
  - Scopul tratamentului este protejarea căilor respiratorii. După ce se efectuează hemoculturi și culturi din epiglotă, se administrează i.v. antibiotice active împotriva *H. influenzae* (de exemplu, ampicilină/sulbactam sau cefalosporine de generația a doua sau a treia) timp de 7-10 zile.

### INFECȚIILE PROFUNDE ALE GĂTULUI

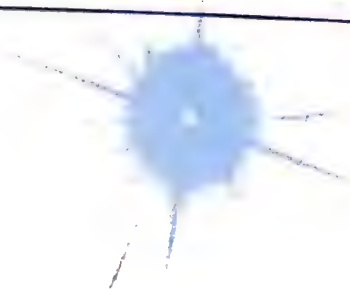
Aceste infecții, care includ angina Ludwig, sindromul Lemierre și abcesul retrofaringian, sunt discutate în [Cap. 101](#).



Pentru mai multe informații, vezi Rubin M. A. și colab.: Pharyngitis, Sinusitis, Otitis and Other Upper Respiratory Tract Infections, cap. 31, p. 255, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 65

Examinarea generală  
a tegumentului

În cazul examenului dermatologic este recomandabil ca pacientul să fie examinat înainte de a obține anamneza, pentru ca întreaga suprafață cutanată să fie evaluată. Diagnosticul diferențial poate fi de obicei formulat pe baza descrierii exacte a leziunilor tegumentare și poate fi redus cu ajutorul datelor relevante obținute din anamneză. Apoi se efectuează tehnici de diagnosticare și de laborator, când este necesar, pentru a clarifica diagnosticul.

## EXAMINAREA FIZICĂ

Examinarea tegumentului trebuie să aibă loc într-o cameră bine iluminată, cu pacientul dezbrăcat complet. Ca echipament auxiliar se folosesc o lupă și o lanternă pentru a obține o iluminare mai bună a leziunilor. Examinarea ideală include evaluarea tegumentului, a părului, a unghiilor și a mucoaselor; începe cu evaluarea întregii suprafețe cutanate de la o distanță de 1,5-2 m și apoi se focalizează pe leziunile individuale.

## ■ DISTRIBUȚIA LEZIUNILOR

Așa cum este ilustrat în Fig. 65-1, distribuția leziunilor poate furniza indicii valoroase pentru diagnostic: generalizate (boli sistemice); pe zonele expuse la soare (LES, erupție fotoalergică, fototoxică, polimorfă la lumină, porfirie cutanată tardivă); dermatomală (herpes zoster); pe suprafețele de extensie (genunchii și coatele în psoriazis); pe suprafețele de flexie (fosele antecubitale și poplitee în dermatita atopică).

## ■ FORMA ȘI ARANJAMENTUL LEZIUNILOR

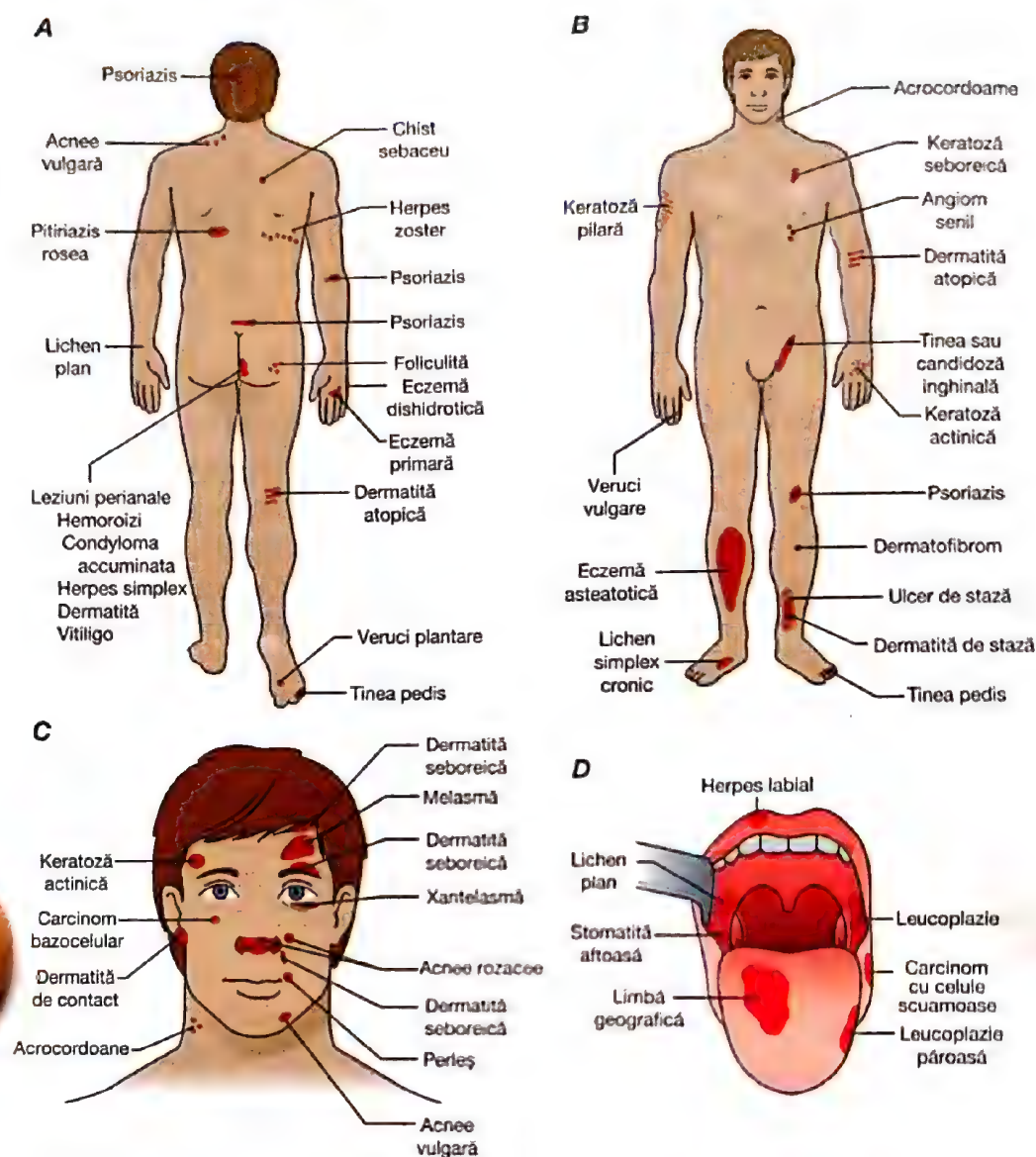
Leziunile cutanate pot fi unice sau multiple: *liniare* (dermatita de contact din intoxicația cu iedera); *anulare* – „inelare” (eritem cronic migrator, eritem inelar centrifug, tinea corporis); *leziuni „în țintă”* – două sau trei plăci eritematoase de nuanțe diferite (eritem multiform); *numulare* – „în formă de monedă” (eczema numulară); *morbiliforme* – „asemănătoare pojarului” cu papule de dimensiuni mici, confluențe, rezultând forme diferite (rujeolă, erupție medicamentoasă); *herpetiforme* – vezicule grupate, papule sau eroziuni (herpes simplex).

## ■ LEZIUNI PRIMARE

Sunt modificările cutanate cauzate direct de un proces patologic (Tabel 65-1).

## ■ LEZIUNI SECUNDARE

Modificări care apar în zona primară, adeseori cauzată de un eveniment suprapus, de exemplu, eroziuni, infecție secundară, hemoragie (Tabel 65-2).



**FIGURA 65-1** Distribuția unor leziuni și afecțiuni dermatologice frecvente.

### ■ ALȚI TERMENI DESCRIPTIVI

Culoare (de exemplu, violacee, eritematoasă); caracteristici fizice (de exemplu, cald, sensibil); delimitare, conturul suprafeței [plat, pedunculat, verucos, ombilicat (conține o depresiune centrală)].

### ANAMNEZĂ

Trebuie obținută o anamneză completă, acordând o atenție specială următoarelor puncte:

1. Evoluția leziunilor – localizarea debutului, modul de răspândire sau progresie a erupției, durata, perioadele de ameliorare sau remisie a erupțiilor cronice.
2. Simptomele asociate erupției – prurit, arsură, durere, paretezii, ce a ameliorat simptomele, perioada din zi când simptomele sunt cele mai severe.
3. Medicație primită recent sau în prezent – atât prescrise, cât și eliberate fără rețetă.
4. Simptome sistemice asociate (de exemplu, stare de rău, febră, artralgii).
5. Boli asociate sau în antecedente.



**TABELUL 65-1 DESCRIEREA LEZIUNILOR CUTANATE PRIMARE**

**Macula:** o leziune plană, colorată, cu diametrul  $< 2$  cm, care nu este înălțată deasupra suprafeței pielii înconjurătoare. „Pistruii” sau efelidele sunt un prototip de maculă pigmentară.

**Pata:** o leziune de dimensiuni mai mari ( $> 2$  cm), plană, de culoare diferită de cea a pielii înconjurătoare. Aceasta diferă de maculă doar prin dimensiuni.

**Papula:** o leziune mică, solidă, cu un diametru  $< 0,5$  cm, ridicată deasupra suprafeței pielii înconjurătoare și, în consecință, palpabilă (de exemplu, un comedon închis sau un punct alb în acnee).

**Nodulul:** o leziune fermă mai mare ( $0,5-5,0$  cm), ridicată deasupra suprafeței pielii înconjurătoare. Diferă de papulă doar prin dimensiuni (de exemplu, nevul nevocelanic dermal).

**Tumora:** o proliferare solidă, cu margini mai înalte și diametrul  $> 5$  cm.

**Placa:** o leziune întinsă ( $> 1$  cm), plată, înălțată; marginile pot fi nete (de exemplu, în psoriazis) sau se pot pierde progresiv în tegumentul înconjurător (de exemplu, în dermatita eczematosă).

**Veziula:** o leziune de dimensiuni mici, conținând lichid, cu diametrul  $< 0,5$  cm, ridicată față de pielea înconjurătoare. Lichidul este deseori vizibil, iar leziunile sunt translucide [de exemplu, vezicule din dermatita alergică de contact cauzată de *Toxicodendron* (iedera otrăvitoare)].

**Pustula:** o veziculă plină cu leucocite. **Notă:** prezența pustulelor nu semnifică în mod necesar existența unei infecții.

**Bula:** o leziune proeminentă, cu conținut lichidian, deseori translucidă, având un diametru  $> 0,5$  cm.

**Papula urticariană:** o papulă sau o placă reliefată, eritematoasă și tumefiată, reprezentând de obicei vasodilatație și vasopermeabilitate de scurtă durată.

**Telangiectazia:** vase sanguine superficiale dilatate.

6. Antecedente de alergii.
7. Prezența fotosensibilității.
8. Evaluarea sistemelor de organe.
9. Antecedente heredo-colaterale.
10. Istoric social, sexual sau de călătorie.

**TEHNICI DE DIAGNOSTIC****■ BIOPSIA CUTANATĂ**

Este un procedeu chirurgical simplu; totuși, alegerea regiunii anatomice de prelevare este foarte importantă.

**■ PREPARAREA CU HIDROXID DE POTASIU**

Se utilizează pentru detectarea unei leziuni de etiologie micotică. Marginea unei astfel de leziuni este raclată cu o lamă de bisturiu și scuama obținută este culeasă pe o lamă de microscop și tratată cu o picătură de hidroxid de potasiu 10-20%. Din leziunile unghiale se obține un eșantion prin răzuirea detritusurilor subunghiale sau prin tăierea unghiei. Lama poate fi ușor încălzită și examinată la microscop. Această tehnică poate fi utilizată pentru a identifica hifele în infestațiile dermatofitice, pseudohifele și leziunile înmugurite în infestațiile cu *Candida*, hifele fragmentate și sporii în tinea versicolor.

**TABELUL 65-2** DESCRIEREA LEZIUNILOR CUTANATE SECUNDARE

**Lichenificare:** o îngroșare distinctivă a pielii, caracterizată de un desen accentuat al pliurilor cutanate.

**Scuama:** acumulare excesivă de strat cornos.

**Crusta:** exsudat uscat din lichide ale organismului, care poate fi galben (exsudat seros) sau roșu (exsudat hemoragic).

**Eroziune:** deficit epidermal fără a se asocia un deficit dermic.

**Ulceratie:** o pierdere de substanță mai profundă, interesând și dermul.

**Excoriația:** eroziune liniară, angulară, care poate fi acoperită de o crustă, provocată de scărpinat.

**Atrofia:** o pierdere dobândită de substanță. În cazul pielii, aceasta poate apărea ca o depresiune cu epiderm intact (adică pierdere de țesut dermal sau subcutanat) sau ca regiuni lezionale strălucitoare, fragile, delicate (adică atrofie epidermică).

**Cicatrice:** o modificare cutanată secundară traumei sau inflamației. Regiunile pot fi eritematoase, hipopigmentate sau hipertrofice, în funcție de vechimea sau caracterul lor. Localizările în regiunile păroase sunt caracterizate de distrugere de foliculi păroși.

**■ CITODIAGNOSTICUL TZANCK**

Este o tehnică pentru diagnosticul infecțiilor herpetice (virus herpes simplex sau varicelo-zosterian). Leziunea optimă pentru diagnostic este o veziculă proaspătă: se îndepărtează cu blândețe plafonul leziunii cu o lamă de bisturiu numărul 15 și planșeul leziunii este raclat (bisturiul se ține perpendicular pe suprafața pielii pentru a preveni lacerarea). Materialul este pus apoi pe o lamă de sticlă și colorat prin metoda Giemsa sau Wright. Celulele gigantice multinucleate sugerează prezența lupusului. Pentru a identifica virusul sunt necesare culturi sau testarea prin imunofluorescență.

**■ DIASCOPIA**

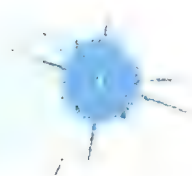
Este utilizată pentru a evalua dacă o leziune cutanată se decolorează la presiune. Se efectuează apăsând cu o lamă de microscop sau o lupă pe o anumită leziune și observând gradul de decolorare care apare. De exemplu, un hemangiom se va decolora la presiune, în timp ce o leziune purpurică nu.

**■ LUMINA WOOD**

Este utilizată pentru detectarea infecțiilor bacteriene sau a infestațiilor fungice, sau pentru accentuarea caracteristicilor anumitor leziuni cutanate.

**■ TESTELE EPICUTANATE (PATCH TESTS)**

Testarea epicutanată se folosește pentru a atesta sensibilitatea la un antigen specific.



Pentru mai multe informații, vezi Lawley T. J., Yancey K. B.: Approach to the Patient With a Skin Disorder, cap. 51, p. 389, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 66

## Afecțiuni cutanate frecvente

## AFECȚIUNI PAPULOSCUAMOASE

Acest tip de afecțiuni se caracterizează prin prezența de papule și scuame.

## ■ PSORIAZIS

Psoriazisul este o afecțiune cronică, recurentă, caracterizată prin plăci eritematoase, bine delimitate, acoperite de scuame alb-argintii, distribuite pe suprafețele de extensie (genunchi, coate și fese); de asemenea, pot fi implicate palmele și scalpul. Se poate asocia cu artrita psoriazică (Cap. 172) și modificări unghiale (onicoliză, depresiuni punctiforme sau îngroșări cu hiperkeratoză subunghială).

## TRATAMENT Psoriazis

Tratamentul constă în menținerea hidratării adecvate a pielii; glucocorticoizi topici; un analog topic de vitamina D (calcipotriol) și un retinoid (tazaroten); lumina ultravioletă (PUVA când lumina UV se utilizează în combinație cu psoraleni). În cazurile severe se poate utiliza metotrexat sau ciclosporină; se poate folosi și acetretin, dar este teratogenic. Pentru psoriazisul în plăci cronic, formă moderată până la severă, se poate lua în considerare administrarea de alefacept (proteină dimerică de fuziune: LFA-3/Fc human IgG1) sau ustekinumab (anticorp monoclonal uman care blochează IL-12 și IL-23). Etanercept (proteina dimerică de fuziune; receptor TNF/IgG1 umană Fc), infliximab și adalimumab (anticorpi monoclonali împotriva TNF) sunt medicamente aprobate pentru psoriazis și artrita psoriazică.

## ■ PITIRIAZIS ROZAT

Este o erupție cutanată autolimitantă, care durează 3-8 săptămâni. Prima ei manifestare este apariția unei leziuni anulare de 2-6 cm, de culoare roz (pata heraldică), periferic, aderând o scuamă; aceasta este urmată într-un interval de câteva zile până la câteva săptămâni de o erupție generalizată, umplând trunchiul și extremitățile proximale. Leziunile individuale sunt similare, dar mai mici decât pata heraldică, cu axul lung paralel cu liniile de pliuri ale bolii. Aspectul este asemănător cu erupția din sifilisul secundar.

## TRATAMENT Pitiriazisul rozat

Afecțiunea este în general autolimitantă, deci tratamentul este simptomatic; se utilizează în anumite cazuri fototerapia UV-B; pentru prurit se administrează antihistaminice orale; glucocorticoizi topici.

## ■ LICHENUL PLAN

Este o afecțiune de etiologie necunoscută; poate apărea după administrarea anumitor medicamente și în boala grefă contra-gazdă cronică; se caracterizează prin leziuni pruriginoase, poligonale, violacee, cu planșeu neted. Evoluția este variabilă, dar cei mai mulți pacienți au remisiuni spontane într-un interval de 6-24 de luni de la debutul bolii.

### TRATAMENT Lichenul plan

Se administrează glucocorticoizi topici.

## AFECȚIUNI ECZEMATOASE

### ■ ECZEMA

Eczema sau dermatita este o modalitate de reacție care se manifestă prin semne clinice și histologice variabile; este expresia comună finală pentru un număr de afecțiuni diferite.

### ■ DERMATITA ATOPICĂ

Este un aspect al termenului atopic caracterizat prin triada: febra fânului, astm bronșic și eczemă; se manifestă de obicei printr-o dermatită eczematooasă sever pruriginoasă, intermitentă, cronică, cu pete inflamatorii și plăci crustoase, fisurate. Leziunile apar mai frecvent pe zonele de flexie, în special la nivelul foseilor antecubitale și poplitee; în cazurile grave apare eritrodermie generalizată.

### TRATAMENT Eczema și dermatita atopică

Tratamentul se bazează pe evitarea iritanților; hidratare cutanată; glucocorticoizi topici; tratamentul leziunilor infectate [frecvent cu *Staphylococcus aureus* (SA) – se iau în considerare tulpinile rezistente la meticilină din comunități (CA-MRSA)]. Glucocorticoizii sistemici se administrează doar în cazurile de exacerbări grave care nu răspund la tratament conservator topic.

### ■ DERMATITA DE CONTACT ALERGICĂ

Este o reacție de hipersensibilitate întârziată care apare după expunerea cutanată la un antigen. Leziunile apar la locul de contact și sunt veziculare, zemuinde sau scuamoase; erupția veziculară este adeseori liniară. Cei mai frecvenți alergeni sunt cei proveniți din plante aparținând genului *Toxicodendron* (iedera otrăvitoare, stejarul, sumacul), nichel, cauciuc și cosmetice.

### TRATAMENT Dermatita de contact alergică

Tratamentul constă în evitarea agentului sensibilizant; glucocorticoizi topici; glucocorticoizii sistemici se administrează 2-3 săptămâni dacă boala este extinsă.

### ■ DERMATITA DE CONTACT IRITATIVĂ

Este o afecțiune inflamatorie a pielii provocată de leziunea directă a unui agent exogen. Este localizată în special la nivelul mâinilor, unde este inițiată sau agravată de expunerea cronică la apă și detergenți. Manifestările clinice sunt: piele uscată, eritem și edem.





**TRATAMENT**      Dermatita de contact iritativă

Constă în evitarea agentului iritant, purtarea de mănuși de protecție, glucocorticoizi topici; tratamentul infecției bacteriene secundare sau a infestației dermatofitice.

**■ DERMATITA SEBOREICĂ**

Este o afecțiune neinfecțioasă, care se caracterizează prin plăci eritematoase acoperite de scuame onctuoase. Leziunile sunt localizate de obicei pe scalp, sprâncene, pliul nazo-labial, zona presternală și zona retroarticulară.

**TRATAMENT**      Dermatita seboreică

Constă în: glucocorticoizi nefluorurați topici; șampon care conține gudron, acid salicilic sau sulfură de seleniu.

**INFECȚII****■ IMPETIGO**

Impetigo este o infecție cutanată secundară cauzată fie de *S. aureus*, fie de streptococi beta-hemolitici din grupul A. Leziunea primară este o pustulă superficială care se rupe și formează o crustă caracteristică galben-maronie, melicerică. Bulele clare în tensiune se asociază cu infecția *S. aureus* (impetigo bulos). Leziunile pot să apară oriunde pe corp, dar de obicei afectează fața. Impetigo și *furunculoză* (noduli eritematoși dureroși, sau furuncul) au câștigat importanță din cauza creșterii incidenței CA-MRSA.

**TRATAMENT**      Impetigo

Constă în desprinderea blândă a crustelor aderente, care este facilitată de utilizarea de băi și antibiotice topice; antibioticele orale se administrează în funcție de microorganismul implicat (Cap. 86).

**■ ERIZIPELUL**

Este o celulită superficială, de obicei localizată la față, caracterizată de o tumefacție roșie, fierbinte, extrem de dureroasă, cu marginile bine definite. Din cauza localizării superficiale a infecției și a edemului asociat, suprafața plăcii poate căpăta aspect de „coajă de portocală”. Este determinat de obicei de infecția cu streptococi din grupul A beta-hemolitici și se localizează de obicei la nivelul unei leziuni de contiguitate.

**TRATAMENT**      Erizipel

Constă în antibiotice în funcție de microorganism (Cap. 86).

**■ INFECȚIA CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX (VEZI, DE ASEMENEA, CAP. 108)**

Este o erupție recurentă caracterizată prin prezența de vezicule grupate pe o bază eritematoasă, care progresează spre eroziune; adeseori este secundar infectat de stafilococi sau streptococi. De obicei afectează suprafețele cutaneo-mucoase

periorale, perigenitale sau perianale. De asemenea, poate cauza afectare viscerală gravă: esofagită, pneumonită, encefalită și infecție herpetică diseminată. Examenul Tzanck în produsul de grataj de la baza leziunilor arată celule multinucleate gigantice.

#### **TRATAMENT** Infecția cu virusul Herpes simplex

Tratamentul este diferit în funcție de manifestările bolii și de nivelul imunității pacientului (Cap. 108); se recomandă antibioticoterapie pentru infecțiile secundare în funcție de microorganismul implicat.

#### **■ HERPES ZOSTER (VEZI, DE ASEMENEA, CAP. 108)**

Herpesul zoster se caracterizează printr-o erupție veziculară delimitată în cadrul unui dermatom; pot apărea și leziuni diseminate, în special la pacienții imunocompromiși. Examinarea Tzanck evidențiază celulele multinucleate gigantice; nu se poate deosebi de herpesul simplex decât prin izolarea virusului. Nevralgia postherpetică, care se poate prelungi luni până la ani, apare în special la vârstnici.

#### **TRATAMENT** Herpes zoster

Tratamentul se face în funcție de manifestările bolii și de nivelul imunității pacientului (Cap. 108).

#### **■ DERMATOFIȚIILE**

Dermatofitiile sunt infestații cutanate fungice care pot implica orice zonă a organismului, dar în special stratul cornos, patul unghial sau părul. Aspectul poate varia de la plăci scuamoase până la dermatită inflamatorie floridă. Localizările frecvente sunt: piciorul (Tinea pedis), unghiile (Tinea unguium), regiunea inghinală (Tinea cruris) sau scalpul (Tinea capitis). Leziunea clasică de tinea corporis („ringworm”) are aspect de pată papuloscuamoasă eritematoasă, adeseori cu centrul clar și cu scuamă marginală. Hifele se văd de obicei la examinarea cu ROH, deși tinea capitis și tinea corporis pot necesita pentru diagnostic efectuarea de culturi sau biopsii.

#### **TRATAMENT** Dermatofitiile

Tratamentul se face în funcție de localizare și tipul de infecție. Imidazolii, triazolii și alilaminele pot fi eficiente în tratamentul local al dermatofitiilor. Pot fi eficiente și Haloproginul, acidul undecilenic, ciclopirox olamina și tolnaftatul, dar nistatinul nu este activ împotriva dermatofitiilor. În tratamentul sistemic se utilizează griseofulvină 500 mg/zi. Pentru infestația unghiilor se poate folosi itraconazol sau terbinafină.

#### **■ CANDIDOZA**

Este o infestație fungică provocată de un grup înrudit de fungi, ale cărei manifestări pot fi localizate la piele sau pot fi rareori sistemice și extrem de grave. Factorii predispozanți sunt: diabetul zaharat, deficitul celular imun și infecția cu HIV (Cap. 114). Leziunile pot apărea la nivelul cavității bucale, al zonelor în permanență umede și macerate, în jurul unghiilor și în zonele intertriginoase.



Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic și evidențierea de funghi la examenul cu KOH sau în culturi.

#### TRATAMENT Candidoză

(Vezi, de asemenea, **Cap. 115**). Tratamentul constă în îndepărtarea factorilor predispozanți, administrarea de nistatin sau azoli topici; terapia sistemică este rezervată pentru pacienții cu imunitate compromisă sau pentru cei cu afecțiune recurentă sau cronică, care nu răspund la tratament. Candidoza vulvovaginală răspunde la tratamentul cu o singură doză de fluconazol, 150 mg.

### ■ VERUCILE

Verucile sunt neoplazii cutanate provocate de papilomavirusurile umane (HPV). Leziunile tipice sunt sesile, în formă de dom, pe suprafață având numeroase proiecții filamentoase. Se localizează cu predilecție la față, brațe și picioare; se pot extinde prin bărbierit. De asemenea, HPV se asociază cu leziuni genitale sau perianale, jucând un rol în dezvoltarea cancerului de col uterin și de organe genitale externe la femei (**Cap. 92**).

#### TRATAMENT Veruci

Constă în crioterapie cu azot lichid și agenți keratolitici (acid salicilic). Pentru verucile genitale aplicarea de soluție de podofilină este eficientă, dar se poate asocia cu reacții locale intense; se poate utiliza și imiquimod topic.

## ACNEEA

### ■ ACNEEA VULGARĂ

Acneea vulgară este o afecțiune autolimitantă, care apare în special la adolescenți și adulții tineri. Leziunea caracteristică este comedonul (mic chist format în foliculul pilos); adeseori este însoțit de leziuni inflamatorii: papule, pustule sau noduli. În cazuri severe pot apărea cicatrici.

#### TRATAMENT Acneea vulgară

Constă în curățarea cu atenție a zonelor afectate și îndepărtarea grăsimilor de suprafață, administrarea de antibioterapie topice (de exemplu, benzoil-peroxid) și acid retinoic topic. Izotretinoinul se administrează sistemic doar în acneea nodulo-chistică gravă, care nu răspunde la tratament (există risc de reacții secundare grave: teratogenicitate și posibilă asociere cu depresia).

### ■ ACNEEA ROZACEE

Este o tulburare inflamatorie care se localizează predominant în centrul feței. Rareori afectează persoanele < 30 de ani. Este caracterizată de prezența de eritem, cu eventuala suprapunere de papule, pustule și telangiectazii. Poate determina rinofimă și probleme oculare.

#### TRATAMENT Acneea rozacee

Poate fi tratată cu tetraciclină oral, 250-1 000 mg/zi; poate fi util și tratamentul topic cu metronidazol și glucocorticoizi nefluorurați.

### ■ ERITEMUL NODOS

Este o paniculită septală caracterizată printr-o leziune subcutanată nodulară eritematoasă, caldă, dureroasă, localizată de obicei deasupra tibiei anterioare. Leziunile sunt de obicei de culoare roșie la suprafața pielii, dar îndurate, având aspect de vânătăie eritematoasă/violacee. De obicei leziunea se rezolvă spontan în 3-6 săptămâni fără cicatrici. Se asociază de obicei cu sarcoidoza, administrarea anumitor medicamente (în special sulfonamide, anticoncepționale orale și estrogeni) și o gamă largă de infecții, inclusiv streptococică și tuberculoasă; de asemenea, poate fi idiopatic.

#### **TRATAMENT** Eritemul nodos

Constă în: identificarea și tratamentul/îndepărtarea cauzei subiacente; AINS pentru leziunile severe sau recurente; glucocorticoizii sistemici sunt eficienți, dar potențial periculoși, dacă afecțiunea subiacentă nu este cunoscută.

### ■ ERITEMUL MULTIFORM

Este un tip de reacție cutanată care constă într-o varietate de leziuni, cele mai frecvente fiind papulele eritematoase și bulele. Leziunea „în țintă” este caracteristică și constă în cercuri concentrice de eritem și piele normal colorată, adesea cu o veziculă sau o bulă centrală.

Leziunile se localizează clasic pe palme și tălpi. Cele trei cauze frecvente sunt: reacție medicamentoasă (în special penicilinele și sulfonamidele); infecția herpetică sau infecția cu *Mycoplasma*. Rareori afectează suprafețele mucoase și organele interne (eritemul multiform major sau sindromul Stevens-Johnson).

#### **TRATAMENT** Eritemul multiform

Agentul provocator trebuie identificat și eliminat dacă este vorba de un medicament. În cazurile ușoare limitate la tegument, este necesar doar tratament simptomatic (antihistaminice, AINS). În cazul sindromului Stevens-Johnson s-au utilizat glucocorticoizi sistemici, dar sunt controversați; sunt esențiale profilaxia infecției secundare și menținerea nutriției și a echilibrului hidro-electric.

### ■ URTICARIA

Este o afecțiune frecventă, acută sau cronică, caracterizată prin plăci efemere (< 24 de ore), pruriginoase, edematoase, roz-roșii, cu un halou albicios. Leziunile variază ca dimensiuni, de la papule până la leziuni coalescente gigante (cu diametrul de 10-20 cm). Este cauzată cel mai frecvent de medicamente, infecții sistemice sau alimente (în special fructe de mare). Aditivii alimentari, cum ar fi colorantul tartrazină (FD&C Yellow nr. 5), benzoatul sau salicilații sunt, de asemenea, implicați. Dacă leziunile individuale durează > 24 de ore, se ia în considerare diagnosticul de vasculită urticariană.



**TRATAMENT**      **Urticaria**

Vezi Cap. 167.

**■ VASCULITELE**

Purpura palpabilă (nu se decolorează la presiune, leziuni elevate) este leziunea caracteristică vasculitelor. Pot apărea și alte leziuni: peteșii (timpuriu în evoluție), necroză cu ulceratii, bule și leziuni urticariene (vasculita urticariană). De obicei se localizează la membrele inferioare. Se pot asocia cu infecții, boală vasculară de colagen, vasculite sistemice primare, neoplasme, hepatita B și C, medicamente (în special tiazide) și boala inflamatorie a colonului. Există și o formă de vasculită cutanată idiopatică.

**TRATAMENT**      **Vasculitele**

Tratamentul diferă în funcție de cauză. Se urmărește identificarea și tratamentul/eliminarea cauzei exogene sau a afecțiunii subiacente. În cazul în care este vorba de o vasculită sistemică, tratamentul se bazează pe manifestările organice grave (Cap. 170). Tratamentul imunosupresiv este contraindicat în cazul vasculitei idiopatice predominant cutanată, deoarece afecțiunea nu răspunde la acest tratament și rareori poate cauza disfuncție organică sistemică ireversibilă.

**REAȚII CUTANATE INDUSE DE MEDICAMENTE**

Reacțiile cutanate sunt printre cele mai frecvente reacții adverse la medicamente. Ele pot varia ca severitate. Manifestările sunt: urticarie, fotosensibilitate, eritem multiform, reacții medicamentoase fixe, eritem nodos, vasculite, reacții lichenoide, reacții buloase la medicamente, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (TEN). Diagnosticul se bazează de obicei pe aspectul leziunilor și pe istoricul medicamentos.

**TRATAMENT**      **Reacții cutanate induse de medicamente**

Constă în stoparea administrării medicamentului. De asemenea, se bazează pe natura și gravitatea patologiei cutanate.

Pentru mai multe informații, vezi Lawley L.P., McCall C. O. Lawley T.T.: Eczema, Psoriasis, Cutaneous Infections, Acne, and Other Common Skin Disorders, cap. 52, p. 395; Shinkai K., Stern R.S., Wintroub B.U.: Cutaneous Drug Reactions, cap. 55, p. 432; și Bologna J. L., Braverman I.M.: Skin Manifestations of Internal Disease, cap. 53, p. 405, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 67

## Examinarea frotiului de sânge periferic și măduva hematogenă

## FROTIUL DE SÂNGE PERIFERIC

## ■ MORFOLOGIA ERITROCITULUI (RBC)

- Normal: diametrul de 7,5  $\mu\text{m}$ ; are cu aproximație dimensiunile nucleului unui limfocit mic.
- *Reticulocitul* (colorație Wright) – celulă mare, gri-bleu amestecat cu roz (polichromazie).
- *Anizocitoză* – variații ale dimensiunilor eritrocitelor; celulele de dimensiuni mari reflectă o întârziere în sinteza ADN a precursorilor eritroidului, cauzată de un deficit de acid folic sau vitamină B<sub>12</sub>, ori de medicamente; celulele mici arată o anomalie a sintezei hemoglobinei, cauzată de un deficit de fier sau de gene anormale pentru hemoglobină.
- *Poikilocitoza* – eritrocite cu forme anormale, de exemplu:
  1. *acantocite* (celule spinoase): sunt celule cu aspect de spin care apar în diferite afecțiuni: abetalipoproteinemia, hepatopatii grave, anorexia nervoasă (rareori).
  2. *echinocite* (eritrocite crenelate sau celule cu țepi) – celule cu forme regulate, cu prelungiri scurte, regulate; apar în uremie și scăderea volumului RBC.
  3. *eliptocite* – celule ovale; apar în eleptocitoza ereditară.
  4. *schistocite* (schizocite) – celule fragmentate de dimensiuni și forme diferite; apar în anemia hemolitică micro- sau macroangiopatică.
  5. *drepanocit* (eritrocit falciform sau în seceră) – celulă de formă alungită, ca o semilună; apare în drepanocitoză.
  6. *sferocite* – celule sferice, bine conturate, fără zona palidă centrală, de obicei de dimensiuni mici; apar în sferocitoza ereditară, hemoliza extravasculară, anemia hemolitică autoimună, deficitul de G6PD.
  7. *eritrocite în țintă* (codocite) – celule cu o zonă centrală și o ramă periferică de hemoglobină și un inel palid între ele; apar în: hepatopatii, talasemie, hemoglobina C și siclemie C.
  8. *eritrocit „în picătură”* – mielofibroză, alte procese infiltrative ale măduvei hematogene (de exemplu, carcinom).
  9. *rulouri* – agregate eritrocitare asemănătoare cu un „fișic de monede”; apar în paraproteinemie (de exemplu, mielomul multiplu, macroglobulinemia) sau pot fi artefacte.

## ■ INCLUZII ERITROCITARE

- *Corpii Howell-Jolly* – incluzii citoplasmice bazofile, cu diametrul de 1  $\mu\text{m}$ , care reprezintă material nuclear rezidual, de obicei unice; apar postsplenectomie.
- *Punctații bazofile* – incluzii punctiforme bazofile multiple, formate din precipitare de mitocondrii și ribozomi; apar în intoxicația cu plumb, talasemie, mielofibroză.



- *Corpui Pappenheimer* – granulații care conțin fier, compuse de obicei din mitocondrii și ribozomi, asemănătoare punctațiilor bazofile, dar care se colorează și cu albastru de Prusia; apar în intoxicația cu plumb și în anemiile sideroblastice.
- *Corpui Heinz* – incluzii sferice formate din precipitate de hemoglobină, vizibile doar în colorație supravitală (de exemplu, violet cristal); apar în deficitul de G6PD (după un stres oxidativ: infecții, unele medicamente), variante de hemoglobină instabilă.
- *Incluzii parazitare* – incluzii intracitoplasmice caracteristice; apar în malarie, babesioză.

### ■ INCLUZII LEUCOCITARE ȘI ANOMALII DE CONTUR NUCLEAR

- *Granulațiile toxice* – granule citoplasmice negre; apar în infecții bacteriene.
- *Corpui Döhle* – incluzii citoplasmice ovale, albastre, cu diametrul de 1-2  $\mu\text{m}$ ; apar în infecții bacteriene, anomalia Chédiak-Higashi.
- *Bastonașele Auer* – incluzii citoplasmice eozinofile, asemănătoare unor bastonașe; apar în unele cazuri de leucemie mieloidă acută.
- *Hipersegmentare nucleară* – nucleii neutrofilici conțin mai mult de 2-4 lobi; de obicei > 5% având  $\geq 5$  lobi sau o singură celulă cu 7 lobi este suficientă pentru a pune diagnosticul; apare în deficitul de acid folic sau de vitamina B<sub>12</sub>, efecte secundare ale unor medicamente.
- *Hiposegmentare nucleară* – nucleii neutrofilici care conțin mai puțini lobi decât în mod normal (unul sau doi): anomalia Pelger-Hüet, anomalia pseudo-Pelger-Hüet sau anomalia Pelger-Hüet dobândită, din leucemia acută.

### ■ ANOMALII TROMBOCITARE

- *Agregate trombocitare* – reprezintă un artefact in vitro – sunt adesea ușor detectabile în frotiu; pot determina pseudotrombocitopenie.
- *Trombocyte gigante* – reprezintă semnul unei producții de plachete foarte tinere, al unei producții crescute de plachete sau al maturării anormale a kariocitelor; dacă au diametrul > 5-6  $\mu\text{m}$ , se poate întâmpla să nu fie numărate ca trombocite de analizorul electronic.

## MĂDUVA HEMATOGENĂ

*Aspirația* permite evaluarea morfologiei celulare, iar *biopsia* evaluează arhitectura măduvei. Biopsia precede aspirația pentru a evita artefactele de aspirație (în special hemoragia) în frotiu.

### ■ INDICAȚII

#### Aspirația

Este indicată în: anemia hipoproliferativă sau neexplicată, leucopenie sau trombocitopenie, suspiciune de leucemie, mielom sau anomalie de măduvă hematogenă, evaluarea depozitelor de fier sau a unei stări febrile de origine necunoscută.

#### Teste speciale

Colorație histochimică (leucemie), studii de citogenetică (leucemie, limfom), de microbiologie (culturi bacteriene, micobacteriene, fungice), colorare cu albastru de Prusia (evaluarea depozitelor de fier, diagnosticul anemiei sideroblastice).

#### Biopsia

Se efectuează în plus față de aspirație pentru pancitopenie (anemia aplastică), tumori metastatice, infecții granulomatoase (de exemplu, cu micobacterii, bruceloză, histoplasmoză), mielofibroză, sindroame în depozite lipidice (de exemplu boala Gaucher, boala Niemann-Pick), orice caz de „aspirat uscat”; evaluarea celularității măduvei hematogene. Când sunt recomandate atât aspirația, cât

și biopsia, trebuie efectuată mai întâi biopsia, din cauza riscului de sângerare și de apariție a artefactelor la locul de aspirație.

### Teste speciale

Colorația histochimică (de exemplu, fosfataza acidă pentru carcinomul metastatic de prostată), tehnica imunoperoxidazei (de exemplu, detectarea imunoglobulinelor sau a markerilor de pe suprafața celulară în mielomul multiplu, leucemie sau limfom; detectarea lizozomului în leucemia monocitară), colorație specifică pentru fibre de reticulină (creșterea cantității de reticulină în mielofibroză), colorație microbiologică (de exemplu, colorație Ziehl-Neelsen pentru micobacterii).

## ■ INTERPRETARE

### Celularitate

Este definită ca procentul din spațiu ocupat de celulele hematopoietice. Spațiul neocupat de țesutul hematopoietic conține de obicei grăsime. Celularitatea scade cu vârsta, după 65 de ani, de la aproximativ 50% la 25-30%, cu creșterea proporțională a cantității de grăsime.

### Raportul eritroblasto-granulocitic (E/G)

Valoarea normală a acestui raport este 1:2; scade în infecțiile acute și cronice; reacțiile leucemice (de exemplu, inflamație cronică, tumori metastatice), leucemie mieloidă acută sau cronică, sindroame mielodisplazice („preleucemie”) și aplazie eritocitară pură; crește în agranulocitoză, anemie cu hiperplazie eritroblastică (megaloblastică, cu deficit de fier, talasemică, hemoragică, hemolitică, sideroblastică) și eritrocitoză (producere exagerată de hematii); este normal în anemia aplastică (deși măduva este hipocelulară), în mielofibroză (măduva hipocelulară), mielom multiplu, limfom, anemia din bolile cronice. Unii specialiști folosesc termenul de raport M:E (mieloid:eritroid); valoarea normală este 2:1 și crește în bolile care îmbunătățesc activitatea mieloidă sau inhibă activitatea eritroidă și scade în afecțiunile care inhibă activitatea mieloidă sau cresc activitatea eritroidă.

Pentru mai multe informații, vezi Adamson J. W., Longo D. L.: Anemia and Polycythemia, cap. 57, p. 448; Holland S. M., Gallin J. I.: Boli ale granulocitelor și monocitelor, cap. 64, p. 472; Longo D. L.: Atlas of Hematology and Analysis of Peripheral Blood Smears, cap. e17, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 68

## Afecțiunile eritrocitare

Anemia este o problemă foarte frecventă în medicină. O abordare fiziologică (prezentată în [Cap. 51](#)) oferă cele mai eficiente căi de diagnostic și tratament. Anemiile sunt cauzate fie de o producție inadecvată de eritrocite, fie de scurtarea duratei de viață (normal este 120 de zile) prin pierderea în circulație sau prin distrugere.











## ANEMII HIPOPROLIFERATIVE

Cele mai multe anemii întâlnite în practica medicală sunt hipoproliferative. De obicei, morfologia eritrocitelor este normală, iar indexul reticulocitar (IR) este scăzut. Lezarea măduvei hematogene, deficitul de fier și scăderea producției de eritropoietină sau reducerea acțiunii acesteia sunt cauzele principale ale acestui tip de anemie.

Lezarea măduvei hematogene poate fi determinată de infiltrarea tumorală sau fibroasă a acesteia sau de absența precursorilor eritrocitari (anemia aplastică) ca o consecință a expunerii la unele medicamente, radiații, substanțe chimice, virusuri (de exemplu, virusuri hepatice), mecanisme autoimune, factori genetici. Pot fi ereditare (anemia Fanconi) sau dobândite (de exemplu, hemoglobinuria paroxistică nocturnă). Cele mai multe cazuri de aplazie sunt idiopatice. Tumorile sau fibroza care produc infiltrarea măduvei hematogene pot avea originea la nivelul acesteia (ca în leucemie sau în mielofibroză) sau pot fi secundare unor procese extramedulare (de exemplu, cancerul metastatic sau mieloftizia).

Anemia prin deficit de fier (sau eritropoieza cu deficit de fier) se asociază cu scăderea nivelurilor serice ale feritinei ( $< 15 \mu\text{g/L}$ ), creșterea moderată

	Normal	Depleția depozitelor de fier	Eritropoieză deficitară	Anemie feriprivă
Depozite de fier				
Fier eritrocitar				
Depozite medulare de fier	1-3+	0-1+	0	0
Feritină serică ( $\mu\text{g/L}$ )	50-200	$<20$	$<15$	$<15$
TIBC ( $\mu\text{g/dL}$ )	300-360	$>360$	$>380$	$>400$
SI ( $\mu\text{g/dL}$ )	50-150	Normal	$<50$	$<30$
Saturație (%)	30-50	Normal	$<20$	$<10$
Sideroblaști medulari (%)	40-60	Normal	$<10$	$<10$
Protoporfirină eritrocitară ( $\mu\text{g/dL}$ )	30-50	Normal	$>100$	$>200$
Morfologie eritocitară	Normal	Normal	Normal	Microcitoză/hipocromie

**FIGURA 68-1** Valorile depozitelor medulare de fier, ale feritinei serice și ale TIBC sunt sensibile la epuizarea inițială a rezervelor de fier. Eritropoieza deficitară este diagnosticată prin anomalii suplimentare ale sideremiei (SI), procentul saturației transferinei, tipul de sideroblaști medulari și nivelul protoporfirinei din eritrocite. Pacienții cu anemie feriprivă prezintă toate aceste anomalii, la care se adaugă o anemie caracterizată prin microcitoză și hipocromie. (După R. S. Hillman și C. A. Finch: *Red Cell Manual*, ed. a 7-a, Philadelphia, Davis, 1996)

**TABELUL 68-1** Diagnosticul anemiilor hipoproliferative

Investigații	Deficit de fier	Inflamație	Boli renale	Stări hipometabolice
Anemie	Ușoară până la gravă	Ușoară	Ușoară până la gravă	Ușoară
MCV (fL)	60-90	80-90	90	90
Morfologie	Normo-microcitară	Normocitară	Normocitară	Normocitară
Sideremie	< 30	< 50	Normal	Normal
TIBC	> 360	< 300	Normal	Normal
Saturație (%)	< 10	10-20	Normal	Normal
Feritină serică (μg/L)	< 15	30-200	115-150	Normal
Rezerve de fier	0	2 – 4 +	1 – 4 +	Normal

**Abrevieri:** MCV, volume corpusculare medii; TIBC, capacitatea totală de legare a fierului.

a capacității totale de legare a fierului (TIBC) ( $> 380 \mu\text{g/dL}$ ), un nivel seric al fierului  $< 50 \mu\text{g/dL}$  și al saturației de fier (SF)  $< 30\%$ , dar  $> 10\%$  (Fig. 68-1). În general, morfologia eritrocitelor este normală atât timp cât deficitul de fier nu este sever (vezi mai jos).

Reducerea stimulării eritropoezei poate fi consecința producției inadecvate de eritropoietină [de exemplu, boli renale cu distrugerea celulelor tubulare renale care produc eritropoietină sau o tulburare metabolică (deficit endocrin sau carență de proteine)] sau a acțiunii inadecvate a eritropoietinei. Anemia este întâlnită frecvent în bolile cronice, cauzele fiind numeroase: inhibiția producției de eritropoietină, inhibiția reutilizării fierului (care blochează răspunsul de eritropoietină) sau inhibiția capacității de proliferare a precursorilor celulelor eritroide de către citokinele inflamatorii (de exemplu, factorul de necroză tumorală,  $\gamma$ -interferonul). Hepcidina, o moleculă mică ce leagă fierul, produsă de ficat în timpul fazei acute a răspunsului inflamator, poate lega fierul împiedicând reutilizarea acestuia în sinteza hemoglobinei. Testele de laborator enumerate în Tabelul 68-1 sunt folosite pentru diagnosticul diferențial al anemiilor hipoproliferative. Măsurarea nivelului hepcidinei în urină nu a devenit încă un test de rutină.

### TULBURĂRI ALE MATURAȚIEI

Sunt cauzate fie de anomalii ale sintezei hemoglobinei, care determină defecte de maturare citoplasmatică și eritrocite mici, fie de replicare relativ înceată a ADN-ului, care determină defecte de maturare nucleară și eritrocite mari. Tulburările secreției de hemoglobină sunt produse fie de un deficit de fier sau scăderea producției de globină (talasemiile), fie sunt idiopatice (anemie sideroblastică). Defectele sintezei ADN sunt produse de obicei de o problemă nutrițională (deficit de vitamina  $B_{12}$  sau de acid folic), toxică (metotrexat sau alt chimioterapic) sau de defecte intrinseci de maturare medulară (anemia refractară, mielodisplazia).

Testele de laborator utilizate în diagnosticul diferențial al anemiei microcitare sunt listate în Tabelul 68-2. În general, volumul corpuscular mediu (MCV)



TABELUL 68-2 Diagnosticul anemiei microcitare

Investigații	Anemie feriprivă	Inflamație	Talasemie	Anemie sideroblastică
Frotiu	Micro/hipo	Normal micro/hipo	Micro/hipo	Variabil
SI	<30	<50	Normală sau crescută	Normală sau crescută
TIBC	>360	<300	Normală	Normală
Saturație (%)	<10	10–20	30–80	30–80
Feritină (μg/L)	<15	30–200	50–300	50–300
Tipul de hemoglobină (electroforeză)	Normal	Normal	Anormal în β-talasemie; în α-talasemie poate fi normal	Normal

**Abrevieri:** SI, sideremie; TIBC, capacitatea totală de legare a fierului.

este 60–80 fL. Creșterea nivelului lactat dehidrogenazei (LDH) și al bilirubinei indirecte sugerează amplificarea distrucției eritrocitare, indicând că nu deficitul de fier este cauza. Indicații despre fier se obțin prin măsurarea SI, TIBC și a nivelului feritinei. MCV macrocitare sunt > 94 fL. Prin măsurarea folatului eritrocitar se evaluează cel mai bine nivelul acidului folic din organism. Vitamina B<sub>12</sub> se evaluează prin măsurarea nivelului seric al vitaminei B<sub>12</sub>, al homocisteinei și al acidului metilmalonic. În deficitul de vitamină B<sub>12</sub>, nivelurile homocisteinei și al acidului metilmalonic sunt crescute.

### ANEMIA PRODUSĂ DE DISTRUCȚIA ERITROCITELOR SAU DE HEMORAGIA ACUTĂ

#### ■ HEMORAGIA

Cauzele frecvente sunt: traumatismele și hemoragia GI (poate fi ocultă); mai rare sunt: aparatul urogenital (menoragie, hematurie masivă) sau hemoragie internă, cum ar fi hemoragia intraperitoneală provenind de la splină sau alt organ rupt, retoperitoneală, hemoragia localizată la nivelul iliopsoasului (de exemplu, fractura de șold). Sângerarea acută se asociază cu manifestări de hipovolemie, reticulocitoză, macrocitoză; sângerarea cronică se asociază cu deficit de fier, hipocromie, microcitoză.

#### ■ HEMOLIZA

Cauzele hemolizei sunt listate în Tabelul 68-3.

1. *Anomalii ale eritrocitelor* – majoritatea sunt defecte enzimatice ereditare [deficit de gluco-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) > deficit de piruvat kinază], hemoglobinopatii, siclemie și variante, talasemii și variante de hemoglobine instabile.
2. *Deficitul de G6PD* – determină episoade de hemoliză precipitate de ingestia de medicamente care induc stresul oxidativ asupra eritrocitelor. Astfel de

TABELUL 68-3 Clasificarea anemiilor hemolitice<sup>a</sup>

	Defecte intracorpulare	Factori extracorpulari
Ereditare	Hemoglobinopatii Enzimopatii Defecte membrano-citosche- latale	Sindromul hemolitic uremic familiar (atipic)
Dobândite	Hemoglobinurie paroxistică noc- turnă (HPN)	Distrugerea mecanică (mi- croangiopatică) Agenți toxici Medicamente Infecții Autoimune

<sup>a</sup> Cauzele ereditare se corelează cu deficitul intracorpular, deoarece acestea sunt cauzate de mutații moștenite. Singura excepție este HPN, deoarece acest defect este produs de o mutație so-  
matică dobândită. În mod similar, cauzele dobândite se corelează cu factorii extracorpulari, pentru  
că cei mai mulți dintre aceștia sunt exogeni. Singura excepție este sindromul hemolitic uremic famili-  
al (atipic), deoarece o anomalie ereditară determină activarea excesivă a complementului, cu accese  
de producere a complexului membranal de atac capabil să distrugă eritrocitele normale.

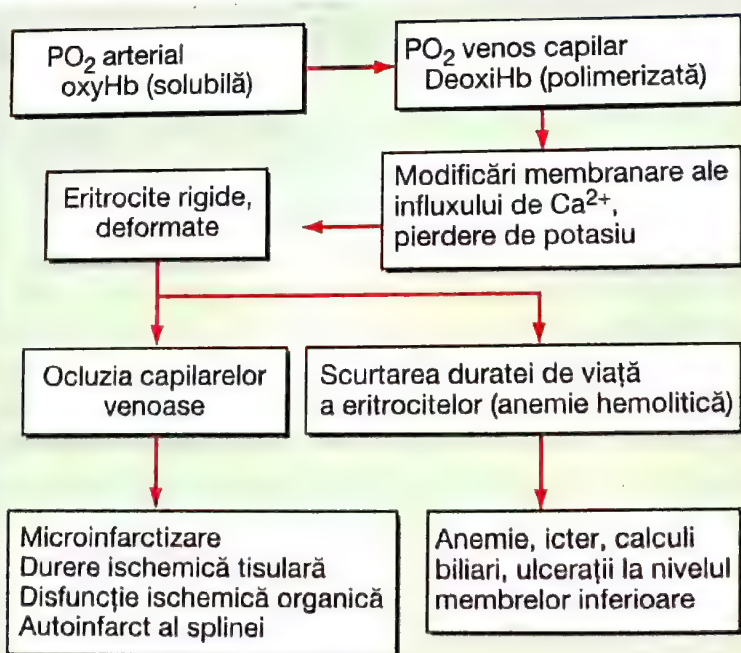
medicamente sunt: antimalaricele (clorochina), sulfonamidele, analgezicele (fenacetina) etc. (Tabelul 68-4).

3. *Siclemia* – se caracterizează printr-un singur aminoacid modificat în lanțul  $\beta$ -globinic al hemoglobinei (substituirea valinei cu acidul glutamic ca al șaselea aminoacid), rezultând o moleculă cu solubilitate scăzută, în special în absența  $O_2$ . Deși sunt prezente anemia și hemoliza cronică, manifestările majore ale bolii sunt legate de obstruarea vaselor sangvine de către celule falciforme (eritrocite anormale). Infarctele la nivelul plămânilor, al oaselor, splinei, retinei, creierului și al altor organe determină simptome și disfuncții specifice (Fig. 68-2).
4. *Alterări ale membranei eritrocitare* (rare) – acantocitoza (ciroză, anorexie nervoasă), hemoglobinuria paroxistică nocturnă, sferocitoza ereditară (fragilitatea osmotică crescută a eritrocitelor, sferocite), eliptocitoza ereditară (produce o anemie hemolitică ușoară).
5. *Anemiile imunohemolitice* (test Coombs pozitiv, sferocite) sunt de două tipuri: (a) cu anticorpi „la cald” (de obicei, IgG) – idiopatic, limfoame, leuce-  
mia limfocitară cronică, lupusul eritematos sistemic, medicamente (de exem-  
plu, metildopa, peniciline, chinină, chinidină, izoniazidă, sulfonamide); și (b)  
cu anticorpi „la rece” – boala aglutininelor la rece (IgM) produsă de infecții  
cu *Mycoplasma*, mononucleoză infecțioasă, limfoame sau poate fi idiopatică;  
hemoglobinuria paroxistică la rece (IgG) este cauzată de sifilis sau de infecții  
virale.
6. *Traumatism mecanic* (anemie hemolitică macro- și microangiopatică, schis-  
tocite) – proteze valvulare cardiace, vasculite, hipertensiune arterială malignă,  
eclampsie, rejecția grefei renale, hemangiom gigantic, sclerodermie, pur-  
pură trombocitopenică trombotică, sindromul hemolitic-uremic, coagularea



**TABELUL 68-4** Medicamente care pot produce hemoliza la pacienții cu deficit de G6PD

	Risc crescut	Risc posibil	Risc foarte mic
Antimalarice	Primaquină Dapsonă/clorproguanil <sup>a</sup>	Clorochină	Chinină
Sulfonamide/sulfone	Sulfametoxazol Altele Dapsonă	Sulfasalazină Sulfadimidină	Sulfisoxazol Sulfadiazină
Antibacteriene/antibiotice	Cotrimoxazol Acid nalidixic Nitrofurantoin Niridazol	Ciprofloxacină Norfloxacină	Cloramfenicol Acid <i>p</i> -aminosalicilic
Antipiretice/analgezice	Acetanilidă Fenazopiridină	Acid acetilsalicilic în doză mare (> 3 g/zi)	Acid acetilsalicilic (< 3 g/zi) Acetaminofen Fenacetină
Altele	Naftalen  Albastru de metilen	Analogi de vitamina K Acid ascorbic > 1 g Rasburicase	Doxorubicină Probenecid

<sup>a</sup>Vândut ca Lapdap din 2003 până în 2008.**FIGURA 68-2** Fiziopatologia crizei siclemice.

intravasculară diseminată, hemoglobinuria de marș (de exemplu, alergătorii de maraton).

7. *Efect toxic direct* – infecții (de exemplu, malaria, toxina *Clostridium perfringens*, toxoplasmoza).
8. *Hipersplenismul* (poate fi prezentă pancitopenia).

### ■ MODIFICĂRILE TESTELOR DE LABORATOR

Se constată: indice reticulocitar crescut; policromazie și eritrocite nucleate pe frotiul periferic; de asemenea, pot apărea: sferocite, eliptocite, schistocite, celule cu spini sau celule falciforme, în funcție de afecțiune; pot fi crescute nivelurile bilirubinei serice neconjugate, ale LDH-ului și ale hemoglobinei plasmatice; haptoglobina poate fi scăzută sau absentă; hemosiderina urinară este prezentă în hemoliza intravasculară, dar nu și în cea extravasculară; se efectuează testul Coombs (anemiile imunohemolitice), testul de fragilitate osmotică (sferocitoza ereditară), electroforeza hemoglobinei (siclemie, talasemie), evaluarea G6PD (cel mai bine se realizează după rezoluția unui episod hemolitic, pentru a preveni un rezultat fals-negativ).

### TRATAMENT Anemia

**ABORDARE GENERALĂ** Gravitatea și gradul de acuitate a anemiei determină dacă este indicat tratamentul cu concentrat eritrocitar. Instalarea rapidă a unei anemii (de exemplu, după o sângerare GI acută, ce determină un Ht < 25%, în urma repleției de volum) sau apariția durerii anginoase sau a altor simptome constituie indicație de transfuzie. Ht trebuie crescut cu 3-4% [Hb 10 g/L (1 g/dL)] cu fiecare unitate de concentrat eritrocitar, în condițiile în care pacientul nu mai pierde sânge. Anemia cronică (de exemplu, deficitul de vitamină B<sub>12</sub>), chiar dacă este severă, nu necesită transfuzii dacă pacientul este compensat și primește terapie specifică (de exemplu, vitamina B<sub>12</sub>).

### AFECȚIUNI SPECIFICE

1. *Deficitul de fier*: trebuie găsită și tratată sursa sângerării; se administrează fier oral (de exemplu, FeSO<sub>4</sub>, 300 mg x 3/zi).
2. *Deficitul de acid folic*: este frecvent în malnutriție, etilism; este mai rar astăzi datorită suplimentării cu foliați; acid folic 1 mg p.o./zi (5 mg/zi pentru pacienții care prezintă malabsorbție).
3. *Deficitul de vitamină B<sub>12</sub>*: se tratează fie cu B<sub>12</sub> parantal 100 μg/i.m., 7 zile, apoi 100-1000 μg/lună i.m., sau oral 2 mg/zi vitamină B<sub>12</sub> cristalină. De asemenea, există și o formă cu administrare inhalatorie.
4. *Anemia din bolile cronice*: se tratează afecțiunea subiacentă; în cazul uremiei se utilizează eritropoietina umană recombinată, 50-150 U/kg de trei ori pe săptămână; rolul eritropoietinei în alte forme de anemie determinată de boli cronice este încă necunoscută; răspunsul este mai favorabil dacă nivelul seric ale eritropoietinei este scăzut. Ținta este o Hb de 9-10 g/dL.
5. *Siclemia*: hidroxiureea în doză de 10-30 mg/kg corp/zi p.o. crește nivelul HbF și previne siclezarea; se tratează infecțiile și se poate suplimenta tratamentul cu acid folic; pentru crizele dureroase se administrează oxigen, analgezice (opioide), lichide pentru hidratare și hipertransfuzie; la pacienții cu crize foarte frecvente se poate lua în considerare transplantul alogenic de măduvă.
6. *Talasemiile*: transfuzii pentru a menține Hb > 90 g/L (> 9 g/L), acid folic, prevenirea supraîncărcării cu fier prin administrare parenterală de defero-



xamină sau deferasirox (p.o.); se poate lua în considerare transplantul alogenic de măduvă hematogenă alogenic și splenectomia.

7. *Anemia aplastică*: administrarea de globulină antitimocitară și ciclosporină determină ameliorare în 70% dintre cazuri; la pacienții tineri se recomandă transplantul de măduvă osoasă de la un donator compatibil.
8. *Hemoliza autoimună*: glucocorticoizi, uneori medicamente imunosupresive, danazol, plasmaferază, rituximab.
9. *Deficitul de G6PD*; se evită agenții cunoscuți că precipită hemoliza.

Pentru mai multe informații, vezi Adamson J. W., cap. 103; Benz E. J., cap. 104; Hoffbrand A. V., cap. 105; Luzzato L., cap. 106; Young N. S., cap. 107; pp. 844-897, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 69

### Leucocitoza și leucopenia

#### LEUCOCITOZA

##### ABORDAREA PACIENTULUI

##### Leucocitoza

Examenul frotiului de sânge periferic (sunt prezente celule anormale?) și hemoleucograma. Valorile normale ale celulelor albe sangvine sunt redată în **Tabelul 69-1**.

#### ■ NEUTROFILIA

Numărul absolut de neutrofile (polimorfonucleare și fagocite)  $> 10.000/\mu\text{L}$ . Fiziopatologia neutrofiliei implică creșterea producției, a eliberării din măduvă sau insuficiența marginație (aderența la pereții vasculari).

**TABELUL 69-1** VALORILE NORMALE ALE CONCENTRAȚIEI LEUCOCITELOR DIN SÂNGE

Tip de celule	Celule/ $\mu\text{L}$ (Medie)	Interval de încre- dere 95%, celule/ $\mu\text{L}$	Leucocite totale, %
Neutrofile	3650	1830–7250	30–60%
Limfocite	2500	1500–4000	20–50%
Monocite	430	200–950	2–10%
Eozinofile	150	0–700	0,3–5%
Bazofile	30	0–150	0,6–1,8%

**Cauze**

(1) *Efort fizic, stres*; (2) *infecții* – în special bacteriene; frotiul arată creșterea neutrofililor imature („deviație la stânga”), granulații toxice, corpusculi Döhle; (3) *arsuri*; (4) *necroză tisulară* (de exemplu, infarct miocardic, pulmonar sau renal); (5) *afecțiuni inflamatorii cronice* (de exemplu, gută, vasculită); (6) *medicamente* (de exemplu, glucocorticoizi, epinefrină, litiu); (7) *citokine* [de exemplu, factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), factor de stimulare a coloniilor granulocitare și de macrofage (GM-CSF)]; (8) *afecțiuni mieloproliferative* (Cap. 72); (9) *boli metabolice* (de exemplu, cetoacidoza, uremia); (10) *altele* – neoplasme, hemoragie acută sau hemoliză, după splenectomie.

**■ REACȚIA LEUCEMOIDĂ**

Reacția leucemoidă reprezintă numărul extrem de crescut de leucocite ( $> 50.000/\mu\text{L}$ ), acestea fiind neutrofile mature și/sau imature.

**Cauze**

(1) *Infecții* (severe, cronice, de exemplu, tuberculoza), în special la copii; (2) *hemoliza* (severă); (3) *neoplasme* (în special carcinomul de sân, plămân, rinichi); (4) *citokine* (de exemplu, G-CSF, GM-CSF). Diagnosticul diferențial cu leucemia mieloidă cronică (LMC) se face prin măsurarea nivelului fosfatazei leucocitare alcaline (LAP), care este crescut în reacțiile leucemoide și scăzut în LMC.

**■ REACȚIA LEUCOERITROBLASTICĂ**

Este similară reacției leucemoide, în plus apar eritrocite nucleate și schistocite pe frotiul de sânge periferic.

**Cauze**

(1) *Mieloftizia* – invazia măduvei hematogene de către tumori, fibroză, procese granulomatoase; frotiul evidențiază eritrocite în formă de lacrimă; (2) *mieľofibroza* – are aceeași fiziopatologie ca și mieľoftizia, dar fibroza este afecțiunea primară; (3) *hemoragia* sau *hemoliza* (rareori, în cazurile severe).

**■ LIMFOCITOZA**

În limfocitoză, numărul absolut de limfocite este  $> 5.000/\mu\text{L}$ .

**Cauze**

(1) *Infecții* – mononucleoză infecțioasă, hepatită, citomegalovirus, rubeolă, tuse convulsivă, tuberculoză, bruceloză, sifilis; (2) *boli endocrine* – tireotxicoză, insuficiență suprarenaliană; (3) *neoplasme* – leucemie limfocitară cronică (LLC), cea mai frecventă cauză de creștere a numărului de limfocite peste  $10.000/\mu\text{L}$ .

**■ MONOCITOZA**

Monocitoza este definită ca număr absolut de monocite  $> 800/\mu\text{L}$ .

**Cauze**

(1) *Infecție* – endocardită bacteriană subacută, tuberculoză, bruceloză, infecții cu Rickettsia (de exemplu, febra pătăată a Munților Stâncoși), malarie, leishmaniază; (2) *boala granulomatoasă* – sarcoidoză, boala Crohn; (3) *boli vasculare de collagen* – artrita reumatoidă; lupusul eritematos sistemic (LES), poliartrita nodoasă, polimiozita, arterita temporală; (4) *boli hematologice* – leucemie, limfom, sindroame mieloproliferative și mielodisplazice, anemie hemolitică, neutropenie idiopatică cronică; (5) *neoplasme*.



**■ EOZINOFILIA**

Reprezintă creșterea numărului de eozinofile peste 500/ $\mu$ L.

**Cauze**

(1) *Medicamente*; (2) *infecții parazitare*; (3) *afecțiuni alergice*; (4) *boli vasculare de colagen*; (5) *neoplasme*; (6) *sindroame hipereozinofilice*.

**■ BAZOFILIA**

Reprezintă creșterea numărului de bazofile peste 100/ $\mu$ L.

**Cauze**

(1) *Afecțiuni alergice*; (2) *afecțiuni mieloproliferative* (în special LMC); (3) *boli inflamatorii cronice* (rar).

**LEUCOPENIA**

Reprezintă scăderea numărului total de leucocite sub 4300/ $\mu$ L.

**■ NEUTROPENIA**

Se caracterizează prin număr absolut de etrofile < 2000/ $\mu$ L (riscul de infecție bacteriană este crescut la < 1000/ $\mu$ L). Fiziopatologia neutropeniei implică scăderea producției sau creșterea distrugerii periferice.

**Cauze**

(1) *Medicamente* – agenți chimioterapici pentru cancer (cel mai frecvent implicați), fenitoină, carbamazepină, indometacin, cloramfenicol, peniciline, sulfonamide, cefalosporine, propiltiouracil, fenotiazine, captopril, metildopa, procainamidă, clorpropamidă, tiazide, cimetidină, alopurinol, colchicină, etanol, penicilamină și agenți imunosupresivi; (2) *infecții* – virale (de exemplu, gripă, hepatită, mononucleoză infecțioasă, HIV), bacteriene (de exemplu, febră tifoidă, tuberculoză miliară, septicemie fulminantă), malarie; (3) *nutriționale* – deficitul de acid folic, deficitul de vitamina B<sub>12</sub>; (4) *benigne* – neutropenia etnică benignă (BEN) apare la 25% dintre persoanele de culoare; nu se asociază cu risc de infecție; (5) *boli hematologice* – neutropenia ciclică (la 21 de zile, cu infecții recurente), leucemie, mielodisplazie (preleucemie), anemia aplastică, infiltrația măduvei hematogene (cauză rară), sindromul Chédiak-Higashi; (6) *hipersplenism* – de exemplu, sindromul Felty, splenomegalia congestivă, boala Gaucher; (7) *boli autoimune* – idiopatică, LES, limfoame (pot apărea anticorpi antineutrofilici).

**TRATAMENT** Pacient neutropenic, febril

(vezi Cap. 26). În plus față de sursele obișnuite de infecție, trebuie avute în vedere și sinusurile paranazale, cavitatea bucală (inclusiv dinții și gingiile), regiunea anorectală; tratamentul empiric cu antibiotice cu spectru larg de acțiune (de exemplu, ceftazidim) este indicat după prelevarea de hemoculturi sau alte culturi adecvate. Neutropenia prelungită însoțită de febră (> 7 zile) duce la creșterea riscului de infestație fungică diseminată; necesită adăugarea de medicamente antifungice (de exemplu, amfotericină B). Durata neutropeniei induse de chimioterapie poate fi scurtată prin administrarea de citokine GM-CSF sau G-CSF timp de câteva zile.

## ■ LIMFOPENIA

Reprezintă scăderea numărului de limfocite sub  $1000/\mu\text{L}$ .

### Cauze

(1) *Afecțiuni acute stresante* – de exemplu, infarct miocardic, pneumonie, septicemie; (2) *tratament cu glucocorticoizi*; (3) *limfoame* (în special boala Hodgkin); (4) *sindroame de imunodeficiență* – ataxie, telangiectazie, sindroamele Wiskott-Aldrich și DiGeorge; (5) *tratament imunosupresiv* (de exemplu, globulină antilimfocitică, ciclofosamidă); (6) *radioterapie cu câmp larg* (în special pentru limfoame); (7) *limfangiectazie intestinală* (pierdere crescută de limfocite); (8) *boli cronice* – de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă, uremia, LES, metastaze canceroase; (9) *insuficiența/inlocuirea măduvei hematogene* – de exemplu, anemia aplastică, tuberculoza miliară.

## ■ MONOCITOPENIA

Reprezintă scăderea numărului absolut de monocite sub  $100/\mu\text{L}$ .

### Cauze

(1) *Afecțiuni acute stresante*; (2) *tratament cu glucocorticoizi*; (3) *anemie aplastică*; (4) *leucemie* (anumite tipuri, de exemplu, leucemia cu celule păroase); (5) *medicamente chimioterapeutice și imunosupresive*.

## ■ EOZINOPENIA

Reprezintă scăderea numărului absolut de eozinofile sub  $50/\mu\text{L}$ .

### Cauze

(1) *Afecțiuni acute stresante*; (2) *tratament cu glucocorticoizi*.



Pentru mai multe informații, vezi Holland S. M., Gallin J. I.: Disorders of Granulocytes and Monocytes, Cap. 60, p. 472, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 70

## Afecțiuni hemoragice și trombotice

### AFECȚIUNI HEMORAGICE

O sângerare poate fi rezultatul unor anomalii ale: (1) plachetelor sangvine; (2) pereților vaselor de sânge sau (3) ale coagulării. Afecțiunile trombocitare produc în mod caracteristic leziuni tegumentare, peteșiale și purpuri sau sângeri ale mucoaselor. Tulburările coagulării determină echimoze, hematoame și sângeri la nivelul mucoaselor și al articulațiilor (hemartroză).



## ■ AFECȚIUNI ALE TROMBOCITELOR

### Trombocitopenia

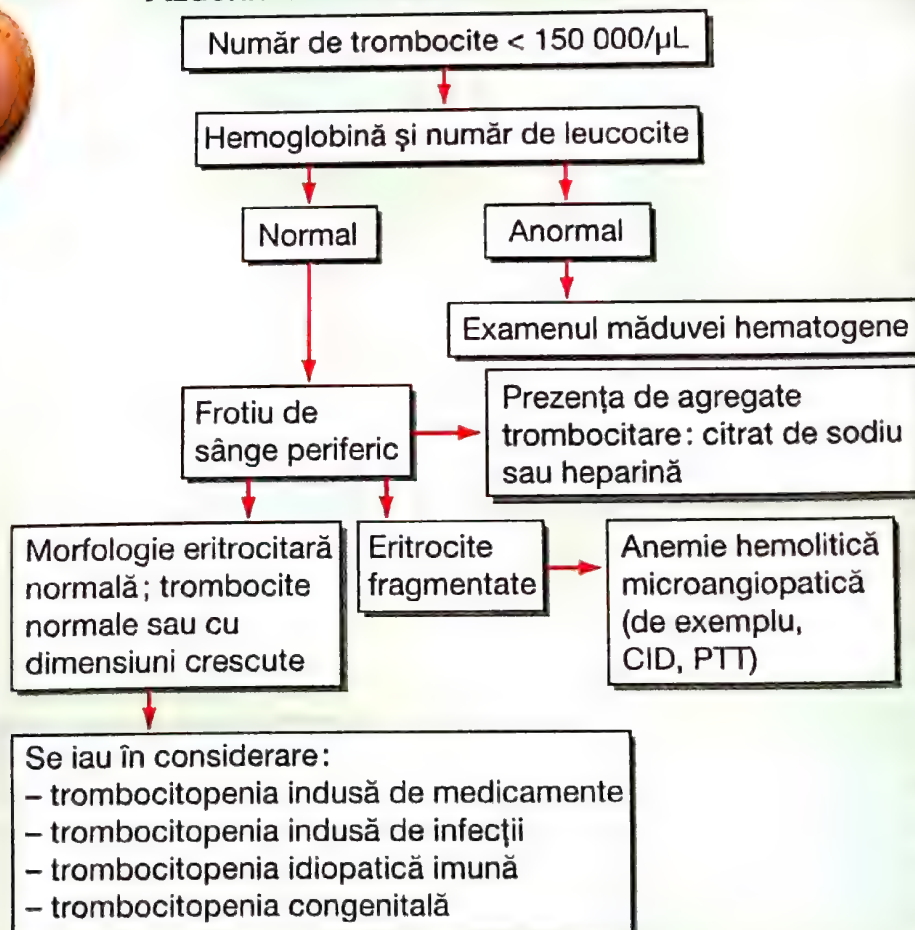
Numărul normal de trombocite este cuprins între 150 000 și 350 000/ $\mu$ L. Trombocitopenia este definită ca scăderea numărului de plachete sub 100 000/ $\mu$ L. Timpul de sângerare, care evaluează funcția trombocitară, este anormal crescut dacă numărul de trombocite este  $< 100\,000/\mu\text{L}$ ; traumatismele sau intervențiile chirurgicale pot provoca sângerare excesivă. Sângerarea spontană este rară, cu excepția cazurilor în care plachetele  $< 20\,000/\mu\text{L}$ ; un număr de trombocite  $< 10\,000/\mu\text{L}$  este însoțit de hemoragie severă. Examinarea măduvei hematogene evidențiază creșterea numărului de megacariocite în afecțiunile asociate cu distrugerea accelerată a plachetelor; scăderea numărului în tulburările producției de plachete. Evaluarea trombocitopeniei este ilustrată în [fig. 70-1](#).

### Etiologie

(1) Scăderea producției medulare: în leziuni ale măduvei hematogene (de exemplu, medicamente, iradiere), insuficiență medulară (de exemplu, anemia aplastică), infiltrarea măduvei (prin tumori, leucemie, fibroză); (2) sechestrarea splenică în splenomegalie și (3) distrugerea crescută a plachetelor circulante – cauzele sunt:

- Medicamente – agenți chimioterapeutici, tiazide, etanol, estrogeni, sulfonamide, chinidină, chinină, metildopa;
- Trombocitopenia indusă de heparină apare la 5% dintre pacienții la care se administrează heparină  $> 5$  zile, fiind cauzată de agregarea plachetară in vivo

### ALGORITM DE EVALUARE A TROMBOCITOPENIEI



**FIGURA 70-1** Algoritm pentru evaluarea unui pacient trombocitopenic.

determinată de anticorpii antifactor plachetar 4. Pot apărea tromboze arteriale și, ocazional, venoase. În pofida numărului scăzut de trombocite, trombocitopenia indusă de heparină este o stare de hipercoagulabilitate.

- *Distrugerea autoimună*: mecanismul poate fi idiopatic sau asociat cu lupusul eritematos sistemic (LES), limfoame, HIV.
- *Purpura trombocitopenică idiopatică* (PTI) are două forme: (1) acută, autolimitantă, care apare în copilărie; nu necesită terapie specifică, și (2) cronică, ce apare la adult (în special femei la cu vârsta între 20 și 40 de ani). PTI cronică rezultă din apariția unor autoanticorpi împotriva glicoproteinei IIb-IIIa sau a glicoproteinei Ib-IX.
- *Coagularea intravasculară diseminată* (CID) – consumarea trombocitelor cu depleția factorilor de coagulare [timp prelungit de protrombină (CTP) și timp parțial de tromboplastină (TPT)] și stimularea fibrinolizei (generarea de produși de degradare a fibrinei). Examenul frotiului de sânge periferic arată hemoliză microangiopatică (shistocite). Cauzele sunt: infecții (în special, meningococică, pneumococică cu bacterii Gram-negative), arsuri extinse, traumatisme sau tromboză, hemangiom gigantic, reținerea fătului mort, șoc caloric, incompatibilitate în cazul unei transfuzii sangvine, carcinom metastatic, leucemie promielocitară acută.
- *Purpura trombocitopenică trombotică* (PTT) – afecțiune rară, caracterizată prin: anemie hemolitică microangiopatică, febră, trombocitopenie, disfuncție renală cauzată de incapacitatea de clivare normală a factorului von Willebrand (vWF).
- *Hemoragii cu transfuzii excesive*.

### Pseudotrombocitopenia

Se caracterizează prin prezența de agregate trombocitare induse de anticoagulantul EDTA (0,3% dintre pacienți). Examinarea frotiului de sânge periferic stabilește diagnosticul.

### Trombocitoza

Se caracterizează printr-un număr crescut de trombocite ( $> 350\ 000/\mu\text{L}$ ), fiind fie primară (trombocitoză esențială, **Cap. 72**), fie secundară (reactivă) unei hemoragii severe, deficitului de fier, unei intervenții chirurgicale, după splenectomie (tranzitorie), neoplasmelor (de exemplu, boala Hodgkin), bolilor inflamatorii cronice (de exemplu, boala intestinală inflamatorie), recuperării după o infecție acută, deficitului de vitamina  $B_{12}$ , unor medicamente (de exemplu, vincristina, epinefrina). Trombocitoza de rebound poate apărea după administrarea de agenți citotoxici, alcool, corectarea deficitului de vitamina  $B_{12}$ . Trombocitoza primară se poate complica cu hemoragie și/sau tromboză; rareori produce probleme hemostatice.

### Disfuncții trombocitare

Sunt sugerate după un timp de sângerare prelungit, în prezența unui număr de trombocite normal. Defectul este la nivelul adeziunii și al agregării plachetare sau al eliberării granulațiilor. Cauzele includ: (1) medicamente – aspirina, alte medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, dipiridamol, clopidogrel sau prasugrel, heparină, peniciline, în special carbenicilina, ticarcilina; (2) uremie; (3) ciroză; (4) disproteinemii; (5) afecțiuni mieloproliferative și mielodisplazice; (6) boala von Willebrand; vezi mai jos; (7) bypass cardiopulmonar.

### ■ TULBURĂRI HEMOSTATICE CAUZATE DE DEFECTE ALE PERETELUI VASCULAR

Cauzele sunt: (1) vârsta; (2) medicamente – de exemplu, glucocorticoizi (tratament cronic), peniciline, sulfonamide; (3) deficitul de vitamina C; (4) PTT;



(5) sindromul hemolitic – uremic; (6) purpura Henoch-Schönlein; (7) paraproteinemii; (8) telangiectazia hemoragică ereditară (boala Osler-Weber-Rendu).

## ■ TULBURĂRI DE COAGULARE

### Afecțiuni congenitale

1. *Hemofilia A* – incidența este 1:5 000; deficit recesiv sex-linkat al factorului VIII (activitate coagulantă plasmatică scăzută a factorului VIII, dar un nivel normal al antigenului legat de factorul VIII – vWF). Teste de laborator: TPT crescut, TP normal.
2. *Hemofilia B* (boala Christmas) – incidența este 1:30 000; deficit recesiv sex-linkat al factorului IX. Caracteristicile clinice și de laborator sunt asemănătoare cu hemofilia A.
3. *Boala von Willebrand* – este cea mai frecventă tulburare de coagulare ereditară (1: 800-1000), de obicei fiind autozomal dominantă; deficitul principal este sinteza scăzută sau un antigen anormal legat de factorul VIII, produs de trombocite și endoteliu, ducând la afectarea funcției normale a trombocitelor.

### Afecțiuni dobândite

1. *Deficitul de vitamina K* – afectarea producerii factorilor II (protrombina), VII, IX și X; vitamina K este un cofactor în carboxilarea reziduurilor de glutamat din protrombină; sursa majoră de vitamina K este reprezentată de alimente (în special legume cu frunze verzi); o cantitate mică este produsă de bacteriile intestinale. Examele de laborator arată TP și TPT crescute.
2. *Boala hepatică* – determină deficitul global al factorilor coagulării, cu excepția factorului VIII. Examele de laborator arată: TP crescut, TPT normal sau crescut.
3. *Alte afecțiuni* – CID, deficit de fibrinogen (hepatopatii, tratament cu L-asparaginază, mușcătura șarpelui-cu-clopoței), alte deficite ale factorilor coagulării, prezența de substanțe anticoagulante circulante (limfoame, LES, idiopatice), transfuzii masive (coagulopatia diluțională).

## TRATAMENT

### Afecțiuni hemoragice

**TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE MEDICAMENTE.** Stoparea administrării medicamentului implicat; recuperarea se produce în 7-10 zile. Dacă numărul de trombocite scade sub 10 000/ $\mu$ L, este necesară transfuzia cu trombocite.

**TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE HEPARINĂ.** Se oprește imediat administrarea de heparină. Pentru tratamentul trombozei, se administrează un inhibitor direct al trombinei, cum sunt: lepirudina (0,4 mg/kg în bolus, 0,15 mg/kg/oră în perfuzie; TPT țintă 1,5-2,5 x normal) sau argatroban (2  $\mu$ g/kg/minut în perfuzie; TPT țintă 1,5-3 x normal). Nu se utilizează heparină cu greutate moleculară mică (LMWH), din cauza reacției încrucișate a anticorpilor.

**PTI CRONICĂ.** Tratamentul constă în administrarea de prednison, inițial 1-2 mg/kg corp/zi, apoi se reduce doza treptat pentru a menține numărul de trombocite > 60 000/ $\mu$ L; imunoglobuline i.v. (2 g/kg corp în doze divizate, 2-5 zile), pentru a bloca distrugerea fagocitelor. Rituximab este eficient în cazul pacienților refractari la glucocorticoizi. Eltrombopag (50 mg p.o./zi) stimulează producția de trombocite și permite amânarea sau evitarea splenectomiei. Splenectomia, danazolul (androgen) sau alți agenți (de exemplu, vincristină, ciclofosamidă, fludarabină) sunt indicate la pacienții refractari sau la cei care primesc > 5-10 mg prednison zilnic.

**CID.** Este foarte important controlul afecțiunii subiacente; se administrează plachete și plasmă proaspătă congelată (FFP) pentru a corecta parametrii coagulării. Heparina poate fi utilă la pacienții cu leucemie promielocitară acută.

**PTT.** Tratamentul constă în plasmafereză combinată cu perfuzarea de FFP; se pot administra și IgG i.v.; vindecarea apare la două treimi dintre cazuri. Plasmafereza elimină inhibitorii enzimei de clivaj vWF (ADAMTS13), iar FFP înlocuiește enzima.

**TULBURĂRILE FUNCȚIEI PLACHETELOR.** Trebuie tratată cauza subiacentă. În disfuncția plachetară asociată cu uremie, se efectuează dializă și/sau se administrează perfuzii cu crioprecipitat (10 pungi/24 de ore).

**TULBURĂRI ALE HEMOSTAZEI.** Se oprește administrarea medicamentelor incriminate, se înlocuiește vitamina C, plasmafereză și perfuzii cu plasmă pentru PTT.

**HEMOFILIA A.** Se administrează factor VIII în caz de sângerare sau înainte de o procedură chirurgicală; gradul și durata tratamentului depind de severitatea sângerării. Factorul VIII (de exemplu, Recombinate) se administrează pentru a obține un nivel cuprins între 15% (pentru hemoragia ușoară) până la 50% (pentru sângerarea gravă). Durata tratamentului variază de la o singură doză de factor VIII până la terapie de două ori pe zi, timp de două săptămâni. Doza se calculează astfel:

Doza de factor VIII = (Nivel țintă – Nivel de bază) x greutatea (kg) x 0,5 unități/kg

Până la 30% dintre pacienți pot prezenta anticorpi antifactor VIII; factorul VII activat sau complexul de antiinhibitori ai factorului opt (FEIBA) pot opri sau preveni sângerările la acești pacienți.

**HEMOFILIA B.** Tratamentul se face cu factor IX recombinat (de exemplu, Benefix), FFP sau concentrate de factor IX (de exemplu, Proplex, Konyne). Deoarece are timp de înjumătățire lung, administrarea o dată pe zi este suficientă. Doza se calculează astfel:

Doza de factor IX = (Nivel țintă – Nivel de bază) x greutatea (kg) x 1 unitate/kg corp

**BOALA VON WILLEBRAND.** În boala von Willebrand de tip 1 administrarea de desmopresină (1-deamino-8-D-arginin-vasopresină) crește eliberarea de vWF din depozitele endoteliale; se administrează i.v. (0,3 μg/kg) sau intranazal – spray (2 pufuri de 1,5 mg/mL fluid în fiecare nară). Pentru tipul 2 A, 2M și 3 se utilizează crioprecipitat (plasmă bogată în factor VIII) sau concentrat de factor VIII (Humate-P, Koate-HS): până la 10 pungi x 2/zi, 48-72 de ore, în funcție de gravitatea sângerării.

**DEFICITUL DE VITAMINA K.** Se administrează vitamina K, 10 mg, s.c. sau i.v. lent.

**BOALA HEPATICĂ.** Se administrează plasmă proaspătă congelată.

## AFECȚIUNI TROMBOTICE

### ■ STATUS HIPERCOAGULANT

Se ia în considerare la pacienții cu episoade recurente de tromboză venoasă [tromboză venoasă profundă (TVP), embolie pulmonară (EP)]. Cauzele includ: (1) staza venoasă (de exemplu, în sarcină, imobilizare prelungită); (2) vasculite; (3) neoplasme și afecțiuni mieloproliferative; (4) anticoncepționale orale;



(5) anticorpi anticoagulant lupic împotriva fosfolipidelor plachetare, stimulează coagularea; (6) trombocitopenia indusă de heparină; (7) deficiențe ale factorilor anticoagulanți endogeni – antitrombina III, proteina C, proteina S; (8) factorul V Leiden – mutația la nivelul factorului V (Arg → Glu în poziția 506) conferă rezistență la inactivarea de către proteina C; reprezintă 25% dintre cazurile de tromboză recurentă; (9) mutații la nivelul genei care codifică pentru protrombină – Glu → Arg în poziția 20210 determină creșterea nivelului protrombinei; reprezintă 6% dintre cazurile de tromboză; (10) alte cauze – hemoglobinuria paroxistică nocturnă, disfibrinogenemiile (fibrinogen anormal).

Abordarea pacientului pentru diagnosticul de TVP și/sau EP este discutată în **Cap. 142**.

## TRATAMENT

### Afecțiuni trombotice

Se tratează afecțiunea subiacentă când este posibil; altfel este recomandată terapia pe termen lung cu warfarină.

### MEDICAMENTE ANTICOAGULANTE

1. **Heparina** (Tabelul 70-1) îmbunătățește activitatea antitrombinei III; este medicamentul cu administrare parenterală de elecție. LMWH este preparatul de ales (enoxaparina sau dalteparina). Se poate administra s.c., monitorizarea TPT nu este necesară și este mai puțin probabil să producă anticorpi și trombocitopenie. Doza uzuală este de 100 U/kg corp x 2/zi, s.c. Heparina nefracționată se administrează doar dacă nu este disponibilă LMWH. La adulți, doza de heparină nefracționată este 25 000-40 000 U în perfuzie continuă 24 de ore, după un bolus i.v. inițial de 5000 U; tratamentul se monitorizează prin urmărirea TPT, care trebuie menținut la valori de 1,5-2 ori mai mari decât limita normală. Anticoagularea profilactică pentru a reduce riscul de tromboză venoasă se recomandă la anumiți pacienți (de exemplu, postoperator, imobilizare prelungită) (Tabelul 70-1). Dozele profilactice pentru heparina nefracționată sunt 5000 U x 2-3/zi s.c.. Complicația majoră a tratamentului cu heparină nefracționată este hemoragia – se tratează prin întreruperea tratamentului cu heparină; în cazul unei hemoragii severe se administrează protamină (1 mg/100 U heparină); rezultatul este neutralizarea rapidă.
2. **Warfarina** (Coumadin) – este un antagonist al vitaminei K; scade nivelul factorilor II, VII, IX, X și al proteinelor anticoagulante C și S. Se administrează 2-3 zile; doza de încărcare inițială este de 5-10 mg/zi p.o., urmată de ajustarea dozei zilnice pentru a menține TP la o valoare de 1,5-2 ori mai mare decât valoarea de control sau de 2-3 ori dacă se utilizează metoda *International Normalized Ratio* (INR). Complicațiile includ: hemoragie, necroză cutanată indusă de warfarină (rară, apare la persoanele cu deficit de proteină C); efecte teratogene. Efectul warfarinei este redus dacă se administrează vitamina K; se administrează perfuzie cu FFP dacă este necesar tratament de urgență. Există multe medicamente care potențează sau antagonizează efectul warfarinei. Agenții care potențează sunt: clorpromazina, cloralhidratul, sulfonamidele, cloramfenicolul, alte antibiotice cu spectru larg, alopurinolul, cimetidina, antidepresivele triciclice, disulfirma, laxativele, dozele mari de salicilați, tiroxina, clofibratul. Unii pacienți care sunt sensibili la efectele warfarinei prezintă defecte genetice ale metabolizării acestui medicament. Agenții antagonizanți includ: vitamina K, barbiturice, rifampin, colestiramină, anticoncepționale orale, tiazide.

**TABELUL 70-1** TRATAMENTUL ANTICOAGULANT CU HEPARINĂ CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ ȘI HEPARINĂ NEFRACTIONATĂ

Indicație clinică	Doza de heparină și schema de administrare	TPT <sup>a</sup> țintă	Doza de LMWH și schema de administrare <sup>b</sup>
<b>Tromboză venoasă/ embolie pulmonară</b>			
Tratament	5 000 U, bolus i.v. 1 000-1 500 U/oră	2-2,5	100 U/kg s.c. x 2/zi
Profilaxie	5 000 U, s.c. la 8-12 ore	< 1,5	100 U/kg s.c. x 2/zi
<b>Infarct miocardic acut</b>			
Cu tratament trombolitic	5 000 U, bolus i.v. 1 000 U/oră	1,5-2,5	100 U/kg s.c. x 2/zi
Cu trombus mural	8 000 U, s.c. la 8 ore + warfarină	1,5-2,0	100 U/kg s.c. x 2/zi
Angină pectorală instabilă	5 000 U, bolus i.v. 1 000 U/oră	1,5-2,5	100 U/kg s.c. x 2/zi
<b>Profilaxie</b>			
Chirurgie generală	5 000 U, s.c. x 2/zi	< 1,5	100 U/kg s.c. înainte și apoi x 2/zi
Chirurgie ortopedică	10 000 U, s.c. x 2/zi	1,5	100 U/kg s.c. înainte și apoi x 2/zi
Pacient cu ICC, IM	10 000 U, s.c. x 2/zi	1,5	100 U/kg s.c. x 2/zi

<sup>a</sup>Valoare de control; se presupune că TPT a fost standardizat la un nivel al heparinei astfel încât  $1,5-2,5 \times \text{normal} = 0,2-0,4 \text{ U/mL}$ ; dacă TPT este normal (27-35 s), se începe cu 5000 U în bolus; 1300 U/oră în perfuzie cu monitorizarea TPT; dacă TPT la reverificare este 50-60 s, se crește rata de perfuzie cu 100 U/oră; dacă TPT la reverificare este 60-85 s, nu se modifică; dacă TPT la reverificare este 85-100 s, se scade rata de perfuzie cu 100 U/oră; dacă TPT la reverificare este 100-120 s, se oprește perfuzia 30 de minute și, la reluare, se scade rata cu 100 U/oră; dacă la reverificare TPT este > 120 s, se oprește perfuzia pentru 60 de minute și se scade rata cu 200 U/oră la reluare.

<sup>b</sup>Doza de LMWH nu afectează TPT, iar TPT nu este folosit pentru ajustarea dozelor.

**Abrevieri:** ICC, insuficiență cardiacă congestivă; LMWH, heparină cu greutate moleculară mică; TPT, timp parțial de tromboplastină.

3. *Fondaparinux* – este un pentapeptid care inhibă direct factorul Xa. Doza este de 2,5 mg/zi s.c. pentru profilaxie și 7,5 mg/zi s.c. pentru tratamentul trombozei; nu necesită monitorizare. Spre deosebire de heparină, nu se leagă de factorul 4 plachetar și nu determină producerea de anticorpi care determină trombocitopenia indusă de heparină. *Apixaban* și *rivaroxaban* sunt inhibitori orali ai factorului Xa. *Apixabanul* (5 mg x 2/zi p.o.) este eficient în prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială (AF).
4. *Argatroban* și *lepidurin* – sunt inhibitori direcți ai trombinei; au fost comparați cu LMWH și sunt utilizați de obicei la pacienții cu trombocitopenie indusă de heparină. Tratamentul se monitorizează cu ajutorul TPT activată. *Dabigatran* (150 mg x 2/zi p.o.) este un inhibitor oral al trombinei și nu este inferior heparinei în tratamentul TPT sau în profilaxia accidentului vascular cerebral în FA.



Tratamentul anticoagulant efectuat în spital este de obicei inițiat cu heparină administrată în 4-10 zile, urmată de tratament de menținere cu warfarină (care trebuie să se suprapună cu heparina 3 zile). Durata tratamentului depinde de afecțiunea subiacentă; TVP la nivelul gambei cu cauză precipitantă clară – 3 luni, TVP proximală sau idiopatică sau embolie pulmonară – 6-12 luni; TVP recurentă idiopatică – 12 luni minim; boală embolică cu factori de risc prezenți pe termen lung, indefinit. Inhibitorii de factor Xa și de trombină nou apăruiți sunt mai ușor de utilizat decât warfarina, dar sunt mult mai scumpi.

**AGENȚI FIBRINOLITICI.** Activatorii plasminogenului tisular mediază liza cheagului prin activarea plasminei care degradează fibrina. Agenții fibrinolitici disponibili includ: streptokinaza, urokinaza, anistreplaza (complex activator streptokinază-plasminogen acilat – APSAC) și trei forme puțin distincte de activator tisular recombinat al plasminogenului (tPA): alteplaza, tenecteplaza și reteplaza. Indicațiile includ: tratamentul TVP cu incidență mai scăzută a sindromului postflebitic (stază venoasă cronică, ulcere cutanate) ca în cazul tratamentului cu warfarină; EP masivă, ocluzie embolică a unei artere periferice, tratamentul infarctului miocardic acut (IM), angina pectorală instabilă. Dozele pentru agenții fibrinolitici sunt: (1) tPA – pentru IM acut și EP masivă (adult > 65 kg), 10 mg bolus i.v. în 1-2 minute, apoi 50 mg i.v. într-o oră și 40 mg i.v. în următoarele 2 ore (doza totală = 100 mg). tPA este puțin mai eficientă, dar mai scumpă decât streptokinaza – pentru IM acut; (2) Streptokinaza – pentru IM acut, 1,5 milioane de UI i.v. în 60 de minute; sau 20 000 UI/minut în 60 de minute în perfuzie intracoronariană, urmat de 2000 UI/minut pentru 60 de minute intracoronarian. Pentru EP sau tromboză arterială sau venoasă profundă, 250 000 UI în 30 de minute, apoi 100 000 UI/oră în 24 de ore (EP) sau 72 de ore (tromboză arterială sau venoasă profundă); (3) Urokinaza – pentru EP, 4 400 UI/kg corp i.v. în 10 minute, apoi 4 400 (UI/kg corp)/oră în 12 ore.

Terapia fibrinolică este de obicei urmată de o perioadă de tratament anticoagulant cu heparină. Agenții fibrinolitici sunt contraindicați la pacienții cu: (1) hemoragie internă activă; (2) accident vascular cerebral recent (< 2-3 luni); (3) neoplasm sau anevrism intracranian sau traumatism cerebral recent.

**TERAPIA MEDICAMENTOASĂ ANTIPLACHETARĂ.** Aspirina inhibă producția plachetară de tromboxan A<sub>2</sub> prin inactivarea ciclooxygenazei (COX-1). Tienopiridinele (ticlopidina și clopidogrel) inhibă agregarea plachetară ADP-indusă prin blocarea receptorilor acestuia (P2Y<sub>12</sub>). Dipiridamolul acționează prin inhibarea fosfodiesterazei, care permite creșterea nivelurilor AMP<sub>c</sub> și blocarea activării. Antagoniștii glicoproteinei IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) blochează receptorii pentru integrină de pe trombocite, inhibând astfel agregarea plachetară. Astăzi se utilizează trei astfel de agenți: abciximab, un fragment de anticorp Fab care se leagă de forma activată a GPIIb/IIIa; eptifibatid, un heptapeptid ciclic care include tripeptidul KGD, motiv pentru care receptorul GPIIb/IIIa îl recunoaște, și tirofiban, un derivat de tirozină care imită KGD.

Aspirina (160-325 mg/zi) asociată cu clopidogrel (400 mg doză de încărcare, apoi 75 mg/zi) pot scădea incidența evenimentelor arteriale trombotice (IM, accident vascular cerebral) la pacienții cu risc crescut. Medicamentele antiplachetare sunt utile pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale, a complicațiilor intervențiilor coronariene percutante și a progresiei anginei pectorale instabile.



Pentru mai multe informații, vezi Konkle B. A.: Bleeding and Thrombosis, cap. 58, p. 457; Konkle B. A.: Disorders of Platelets and Vessel Wall, cap. 115, p. 965; Arruda V. R., High K. A.: Coagulation Disorders, cap. 116, p. 973; Freedman J. E., Loscalzo J.: Arterial and Venous Thrombosis, cap. 117, p. 983; și Weitz J. I.: Antiplatelet, Anticoagulant and Fibrinolytic Drugs, cap. 118, p. 988, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 71

### Chimioterapia în cancer

#### ■ BIOLOGIA CREȘTERII TUMORALE

Cele două caracteristici esențiale ale celulelor canceroase sunt creșterea necontrolată și capacitatea de metastazare. Fenotipul malign al unei celule este rezultatul final al unei serii de modificări genetice care elimină limitarea creșterii celulelor și induc noi trăsături care fac celula capabilă să metastazeze, cum ar fi receptorii de suprafață pentru legarea de membranele bazale, enzimele, care creează breșe în barierele anatomice, citokinele care facilitează mobilitatea, și factorii angiogenetici pentru a dezvolta noi căi pentru nutrimente și oxigen. Aceste modificări genetice implică de obicei creșterea, expresia sau activitatea anormală a anumitor gene *proto-oncogene* (adesea factori de creștere sau receptorii lor, enzime ale căilor de creștere sau factori de transcripție), deleția sau inactivarea genelor supresoare tumorale și defecte ale enzimelor care repară ADN-ul. Aceste modificări genetice pot apărea prin mutații punctiforme, amplificare genică, rearanjarea genică sau modificări epigenetice, cum ar fi metilarea genei alterate.

Odată apărute celulele tumorale, cinetica creșterii lor este similară cu cea a celulelor normale, dar lipsește mecanismul de reglare. Din motive necunoscute, cinetica creșterii tumorale urmează curba Gompertzian; pe măsură ce masa tumorală crește, viteza de divizare a celulelor scade. Astfel, când cancerul este suficient de mare pentru a fi detectat clinic, viteza sa de creștere este adesea mică. Din nefericire, creșterea tumorii nu se oprește total înainte ca tumora să atingă o dimensiune letală. Celulele canceroase trec prin aceleași etape ale ciclului celular ca celulele normale:  $G_1$  (perioada de pregătire pentru sinteza ADN), S (sinteza ADN),  $G_2$  (faza tetraploidă care precede mitoză în care este evaluată integritatea replicării ADN) și M (mitoză). Unele celule se pot opri la faza  $G_0$ , sau de repaus, pentru o perioadă mai lungă. Anumiți agenți chimioterapici sunt specifici pentru celulele aflate în anumite faze ale ciclului celular.

#### ■ DEZVOLTAREA REZISTENȚEI LA MEDICAMENTE

Rezistența la medicamente poate fi împărțită în două grupe: rezistența de novo și rezistența dobândită. În cazul rezistenței de novo, celulele tumorale sunt de la început neresponsive la agenții chimioterapici. Această situație există în cazul majorității tumorilor solide. În cazul rezistenței dobândite, tumorile sunt inițial responsive la chimioterapie, dar apoi dezvoltă rezistență în timpul



**TABELUL 71-1 RĂSPUNSUL TUMORILOR LA CHIMIOTERAPIE****A. Cancere avansate cu posibilă vindecare**

Limfoid acut și leucemie mieloidă acută (copil/adult)

Boala Hodgkin (copil/adult)

Limfoame – anumite tipuri (copil/adult)

Neoplasme cu celule germinale

Carcinom embrionar

Teratocarcinom

Seminom sau disgerminom

Coriocarcinom

Carcinom trofoblastic de sarcină

Neoplasme pediatrice

Tumora Wilms

Rabdomiosarcomul embrionar

Sarcomul Ewing

Neuroepiteliomul periferic

Neuroblastomul

Carcinomul pulmonar cu celule mici

Carcinomul ovarian

**B. Cancere avansate posibil vindecabile cu chimio- și radioterapie**

Carcinom scuamos (cap și gât)

Carcinom scuamos (anus)

Carcinom mamar

Carcinom de col uterin

Carcinom pulmonar altul decât cu celule mici

Carcinom pulmonar cu celule mici

**C. Cancere posibil vindecabile cu chimioterapie ca terapie adjuvantă la intervenția chirurgicală**

Carcinom mamar

Carcinom colorectal<sup>a</sup>

Sarcom osteogen

Sarcom de țesuturi moi

**D. Cancere posibil vindecabile cu doze mari de chimioterapice și suport de celule stem**

Leucemie, limfoid sau mieloid recidivant

Limfoame recidivante sau non-Hodgkin

Leucemie mieloidă cronică

Mielom multiplu

**E. Cancere care răspund la chimioterapie, dar nu se vindecă**

Carcinom de vezică urinară

**TABELUL 71-1 RĂSPUNSUL TUMORILOR LA CHIMIOTERAPIE (CONTINUARE)**

Leucemie mieloidă cronică  
 Leucemie cu celule păroase  
 Leucemie limfatică cronică  
 Limfoame – anumite tipuri  
 Mielom multiplu  
 Carcinom gastric  
 Carcinom de col uterin  
 Carcinom endometrial  
 Sarcoame de țesuturi moi  
 Cancere de cap și gât  
 Carcinom corticosuprarenalian  
 Neoplasme de celule insulare  
 Carcinom mamar  
 Carcinom colorectal  
 Carcinom renal

**F. Tumori în stadii avansate care răspund nefavorabil la chimioterapie**

Carcinom pancreatic  
 Neoplasme de arbore biliar  
 Carcinom tiroidian  
 Carcinom de vulvă  
 Carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici  
 Carcinom de prostată  
 Melanom  
 Carcinom hepatocelular  
 Cancere de glande salivare

\*Rectul, de asemenea, beneficiază de radioterapie.

tratamentului, din cauza apariției clonelor rezistente în cadrul unor populații celulare tumorale (**Tabelul 71-1**).

Rezistența poate fi specifică pentru un singur medicament din cauza: (1) transportului deficitar al medicamentului, (2) scăderea enzimei activatoare, (3) creșterea inactivării medicamentului, (4) creșterea producției de enzimă țintă și (5) modificări ale moleculelor țintă. Rezistența multiplă la medicamente apare în celulele care produc în exces glicoproteina P, o glicoproteină membranară responsabilă pentru creșterea efluxului de medicamente din celule, dar pot fi implicate și alte medicamente.

#### ■ CATEGORII DE MEDICAMENTE CHIMIOTERAPICE ȘI EFECTE ADVERSE IMPORTANTE

O listă parțială a efectelor lor adverse este redată în **Tabelul 71-2**; unele efecte adverse sunt caracteristice doar anumitor membri ai grupului de medicamente.



**TABELUL 71-2 EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAMENTELOR UTILIZATE PENTRU TRATAREA CANCERULUI**

Medicament	Efecte secundare
<b>Agenti alchilanți</b>	
(leagă grupul alchil la pozițiile N-7 și O-6 ale guaninei)	
Busulfan	Greață, vărsături, mielosupresie, sterilitate, alopecie, leucemie acută (rar), cistită hemoragică, fibroză pulmonară
Clorambucil	
Ciclofosamidă	
Ifosfamidă	
Dacarbazină	
Mecloreタミンă	
Nitozouree	
Melfalan	
Bendamustină	
<b>Antimetaboliți</b>	
(inhibă sinteza ARN și ADN)	
5-Fluorouracil	Greață, vărsături, mielosupresie, ulceratii orale, toxicitate hepatică, alopecie, simptome neurologice
Capecitabină	
Fludarabină	
Cladribină	
Citarabină	
Metotrexat	
Pemetrexed	
Hidroxiuree	
Pentostatin	
Azatioprina	
Tioguanină	
<b>Inhibitorii tubulinei</b>	
(blochează polimerizarea tubulinei sau depolarizarea)	
Vincristină	Greață, vărsături, mielosupresie, efecte vezicante, ileus, reacții de hipersensibilitate, neuropatie periferică, SIADH
Vinblastină	
Vinorelbină	
Paclitaxel	
Docetaxel	
Cabazitaxel	
Nab-paclitaxel	
Estramustine	
Ixabepilone	

**TABELUL 71-2 EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAMENTELOR UTILIZATE PENTRU TRATAREA CANCERULUI (CONTINUARE)**

Medicament	Efecte secundare
<b>Inhibitori de topoizomerază</b>	
(interferază cu repararea ADN)	
Doxorubicină	Greață, vărsături, mielosupresie, efecte vezicante, insuficiență cardiacă, leucemie acută (rară)
Daunorubicină	
Idarubicină	
Epirubicină	
Etopozid	
Irinotecan	
Topotecan	
Mitoxantron	
<b>Compuși cu platină</b>	
(formează punți cu ADN-ul celular)	
Cisplatin	Greață, vărsături, mielosupresie, toxicitate renală, neurotoxicitate
Carboplatin	
Oxaliplatin	
<b>Antibiotice</b>	
(mecanisme diverse)	
Bleomicină	Greață, vărsături, mielosupresie, toxicitate cardiacă, fibroză pulmonară, hipocalcemie, reacții de hipersensibilitate
Dactinomycină	
Mitramicină	
Mitomycină	
<b>Inhibitori histon-deacetilazei</b>	
Vorinostat	
Romidepsin	
<b>Medicamente care acționează asupra receptorilor nucleari și hormonal</b>	
Tamoxifen	Greață, vărsături, bufeuri, ginecomastie, impotență
Raloxifen	
Anastrozol	
Letrozol	
Exemestan	
Tretinoin	
Bexaroten	
Flutamid	
Leuprolid	
Dietilstilbestrol	
Medroxiprogesteron	

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 71-2 EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAMENTELOR UTILIZATE PENTRU TRATAREA CANCERULUI (CONTINUARE)**

Medicament	Efecte secundare
<b>Agenți biologici</b>	
Interferon	Greață, vărsături, febră, frisoane, insuficiență respiratorie, rash cutanat, edeme
Interleukina 2	
Rituximab	
Trastuzumab	
Cetuximab	
Panitumomab	
Bevacizumab	
Brentuximab vedotin	
Gentuzumab ozogamicin	
Denileukin diftitox	
Bortezomib	
Imatinib	
Dasatinib	
Nilotinib	
Gefitinib	
Erlotinib	
Sorafenib	
Sunitinib	
Everolimus	
Temsirolimus	
<b>Radioterapie</b>	
Radioterapia externă (teleterapia)	Greață, vărsături, mielosupresie, afectare tisulară, cancere secundare, afectare cardiacă, sterilitate
Radioterapia internă (brahiterapia)	
Ibritumomab tiuxetan	
Iod-135 Tositumomab	
Samarium-153 EDTMP	
Stronțiu-89	

**Abrevieri:** SIADH, sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic.

## ■ COMPLICAȚIILE TERAPIEI

În timp ce efectele agenților chimioterapici se exercită în principal asupra populației de celule neoplazice, fiecare regim chimioterapic folosit are efecte profunde și asupra țesuturilor normale. Fiecare efect secundar al tratamentului trebuie bine cântărit în raport cu beneficiile potențiale așteptate, iar pacientul trebuie să fie întotdeauna pe deplin informat asupra efectelor toxice care pot

apărea. Durata anumitor efecte secundare poate fi scurtă, în timp ce altele (de exemplu, sterilitatea, riscul unor neoplazii secundare) au implicații pe termen lung; luarea în considerare a acestor efecte este importantă în utilizarea de tratamente ca adjuvante. Toxicitatea combinată a radioterapiei asociate cu chimioterapia este mai mare decât a fiecărui tratament în parte. Teratogeneza este un motiv de îngrijorare în special în tratamentul radio- sau chimioterapic al femeilor aflate la vârsta reproducerii. Cele mai grave efecte secundare pe termen lung sunt: sterilitatea (frecventă; ca urmare a tratamentului cu agenți alchilanți), leucemia acută secundară (rară; după tratamentul cu agenți alchilanți sau inhibitori ai topoizomerazei), tumori solide secundare (0,5-1%/an risc de cel puțin 25 de ani după tratament; ca urmare a tratamentului cu radiații), ateroscleroză prematură (risc de trei ori mai mare de infarct miocardic fatal; ca urmare a radioterapiei care include și cordul), insuficiență cardiacă (rară; după tratamentul cu antracicline, trastuzumab) și fibroză pulmonară (rară; după tratamentul cu bleomicină).

## ■ MANAGEMENTUL EFECTELOR TOXICE ACUTE

### Greața și vărsăturile

În cazul agenților slab până la moderat emetogeni se administrează proclorperazină, 5-10 mg p.o. sau 25 mg intrarectal înainte de tratamentul chimioterapic; efectele sunt oprite prin administrarea concomitentă de dexametazonă 10-20 mg i.v. În cazul agenților chimioterapici cu potențial emetogen puternic (de exemplu, cisplatin, mecloretamină, dacarbazină, streptozocină), se administrează ondansetron, 8 mg p.o. la 6 ore, cu o zi înainte de tratamentul chimioterapic, și i.v. în timpul administrării chimioterapiei, plus dexametazonă 20 mg i.v. în timpul tratamentului. Aprepitant (125 mg p.o. în ziua 1, apoi 80 mg p.o. în zilele 2 și 3, cu sau fără dexametazonă 8 mg), un antagonist al receptorilor pentru neurokinina 1/substanța P, reduce riscul de vărsături acute și tardive produse de cisplatin.

### Neutropenia

Factorii de stimulare a coloniilor celulare sunt adeseori utilizați, deși s-a demonstrat că nu au niciun efect sau acesta este foarte scăzut. Indicațiile specifice pentru folosirea factorului de stimulare a coloniilor de granulocite sau a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite macrofage sunt listate în Tabelul 71-3.

### Anemia

Calitatea vieții pacientului este îmbunătățită prin menținerea nivelului Hb > 90 g/L (9 g/dL), prin administrarea de rutină a transfuziilor de masă eritrocitară. Eritropoietina are capacitatea de a proteja celulele hipoxice; utilizarea ei a dus la un control slab al tumorilor și nu este, în general, recomandată.

### Trombocitopenia

Rareori, tratamentul anticanceros induce scăderea numărului de trombocite. Transfuzia cu trombocite se efectuează în general când numărul de plachete este de 10 000/μL la pacienții cu tumori solide sau de 20 000/μL la pacienții cu leucemie acută. Noile medicamente antagoniste ale receptorului trombopoietinei (de exemplu, eltrombopag), cu administrare orală, sunt promițătoare, dar nu au fost testate pe scară largă în cazul chimioterapiei anticanceroase.



**TABELUL 71-3 INDICAȚII PENTRU FOLOSIREA G-CSF SAU A GM-CSF****Utilizare profilactică**

Începând cu primul ciclu de chimioterapie (așa-numita administrare primară a CSF)

Nu se recomandă folosirea de rutină

Se utilizează dacă probabilitatea de neutropenie febrilă este  $\geq 20\%$

Se utilizează dacă pacientul are antecedente de neutropenie sau infecție activă

Vârsta  $> 65$  de ani, tratat pentru limfom în scop curativ sau alte tumori tratate cu regimuri similare

Stare generală alterată

Tratament chimioterapic anterior extins

Scheme terapeutice cu doze frecvente într-un trial clinic sau cu beneficii dovedite

Cu cicluri ulterioare după un episod de neutropenie febrilă (așa-numita administrare secundară a CSF)

Nu este necesară după neutropenie de scurtă durată fără febră

Se utilizează dacă pacientul a prezentat neutropenie febrilă la ciclul anterior

Se utilizează dacă neutropenia prelungită (chiar fără febră) întârzie administrarea tratamentului

**Utilizare în scop terapeutic**

Pacienți neutropenici afebrili

Nu s-au dovedit eficienți

Pacienți neutropenici febrili

Nu s-au dovedit eficienți

Pot fi folosiți în cazul deteriorării clinice prin septicemie, pneumonie sau infestații fungice, dar efectele nu sunt clare

În transplantul medular sau de celule stem

Utilizați pentru mobilizarea celulelor stem din măduva hematogenă

Utilizați pentru a grăbi reconstrucția hematopoietică

În leucemia mieloidă acută

G-CSF are efecte minore sau absente

GM-CSF nu are efecte pozitive, ci poate fi chiar dăunător

În sindroamele mielodisplazice

Nu se folosesc de rutină

Se utilizează intermitent dacă sunt prezente neutropenia și infecțiile recurente

**Ce doze și ce scheme terapeutice trebuie folosite?**

G-CSF: 5 (mg/kg corp)/zi subcutanat

GM-CSF: 250 (mg/m<sub>2</sub>)/zi subcutanat

Peg-filgrastim: o doză de 6 mg la 24 de ore după chimioterapie

**Când se începe și se încheie terapia?**

Atunci când este indicat; se inițiază la 24-72 de ore după chimioterapie

**TABELUL 71-3 INDICAȚII PENTRU FOLOSIREA G-CSF SAU A GM-CSF (CONTINUARE)**

Se continuă până când numărul de neutrofile este 10 000/ $\mu$ L

Nu se utilizează împreună cu chimio- sau radioterapia

**Abrevieri:** G-CSF, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite; GM-CSF, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite macrofage.

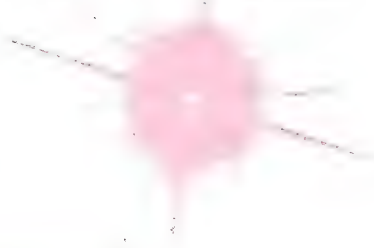
**Sursă:** după American Society of Clinical Oncology.



Pentru mai multe informații, vezi Sausville E. A., Longo D. L.: Principles of Cancer Treatment, cap. 85, p. 689, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 72

### Leucemia mieloidă, mielodisplazia și sindroamele mieloproliferative



#### LEUCEMIA MIELOIDĂ ACUTĂ (LMA)

LMA este o afecțiune malignă clonală a precursorilor hematopoietici din măduva hematogenă, caracterizată prin acumularea de celule slab diferențiate în măduvă și sânge.

Semnele și simptomele LMA sunt determinate de absența celulelor mature normal produse de măduva hematogenă, incluzând granulocitele (susceptibilitate crescută la infecții) și plachete (susceptibilitate crescută la sângerare). În plus, dacă în circulația sangvină există un număr crescut de mieloblaste maligne imature, acestea pot invada organele interne, rareori producând disfuncție. Există mai multe subtipuri morfologice distincte de LMA (Tabelul 72-1) ale căror manifestări clinice se suprapun. De reținut este tendința pacientului cu leucemie promielocitară acută (LPA) (FAB M3) de a prezenta sângerări și coagulare intravasculară diseminată, în special în timpul chimioterapiei de inducție, din cauza eliberării de agenți procoagulanți din granulele citoplasmatiche.

#### Incidență și etiologie

În Statele Unite ale Americii au fost diagnosticate aproximativ 13 780 de cazuri noi în anul 2012. LMA reprezintă aproximativ 80% dintre cazurile de leucemie la adult. Etiologia în majoritatea cazurilor este necunoscută. Există trei factori de mediu care cresc riscul de LMA: expunerea cronică la benzen, expunerea la radiații și tratamentul anterior cu agenți alchilanți (în special în combinație cu radioterapia) sau inhibitori ai topoizomerazei II (de exemplu, doxorubicină și etopozid). Leucemia mieloidă cronică (LMC), mielodisplazia și sindroamele mieloproliferative pot evolua către LMA. Anumite modificări genetice se asociază cu variante morfologice particulare: t (15;17) cu LPA, inv (16) cu leucemia



## **TABELUL 72-1 SISTEME DE CLASIFICARE A LMA**

### **Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății<sup>a</sup>**

#### **LMA cu anomalii genetice recurente**

LMA cu t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*<sup>b</sup>

LMA cu inv(16)(p13.1;q22) sau t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*<sup>b</sup>

Leucemie promielocitară acută cu t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*<sup>b</sup>

LMA cu t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*

LMA cu t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

LMA cu inv(3)(q21;q26.2) sau t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*

LMA (megacarioblastică) cu t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

*Entitate provizorie: LMA cu NPM1 mutant*

*Entitate provizorie: LMA cu CEBPA mutant*

#### **LMA cu modificări legate de mielodisplazie**

#### **Neoplasme legate de terapia mieloidă**

#### **LMA care nu este altfel clasificată**

LMA minim diferențiată

LMA fără diferențiere

LMA cu diferențiere

Leucemia mielomonocitară acută

Leucemia monoblastică acută și leucemia monocitară acută

Leucemia eritroidă acută

Leucemia megakarioblastică acută

Leucemia bazofilică acută

Panmieloza acută cu mielofibroză

#### **Sarcomul mieloid**

#### **Proliferări mieloide legate de sindromul Down**

Mieloplazia tranzitorie anormală

Leucemia mieloidă asociată cu sindromul Down

#### **Neoplasm cu celule dendritice plasmacitoide blastice**

#### **Leucemia acută de linie ambiguă**

Leucemia acută nediferențiată

Leucemia acută cu fenotip mixt cu t(9;22)(q34;q11,20); *BCR-ABL1*

Leucemia acută cu fenotip mixt cu t(v;11q23); rearanjament *MLL*

Leucemia acută cu fenotip mixt B/mieloid, NOS

Leucemia acută cu fenotip mixt T/mieloid, NOS

*Entitate provizorie: leucemia limfoblastică cu celule NK (natural killer)/limfom*

### **Clasificarea franco-americo-britanică (FAB)<sup>c</sup>**

MO: leucemia cu diferențiere minimă

M1: leucemia mieloblastică fără maturare

TABELUL 72-1 SISTEME DE CLASIFICARE A LMA (CONTINUARE)

**Glasificarea franco-americo-britanică (FAB)<sup>a</sup>**

- M2: leucemia mieloblastică cu maturare
- M3: leucemia promielocitară hipergranulară
- M4: leucemia mielomonocitară
- M4Eo: variantă: creșterea numărului de eozinofile anormale în măduvă
- M5: leucemie monocitară
- M6: eritro-leucemia (boala DiGuglielmo)
- M7: leucemia magacarioblastică

<sup>a</sup> După Swerdlow S. H. și colab. (ed.): *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, IARC Press, 2008.

<sup>b</sup> Diagnosticul este LMA indiferent de numărul de blaști.

<sup>c</sup> După Bennett J. M. și colab: *Ann Intern Med* 103: 620, 1985.

**Abrevieri:** LMA, leucemie mieloidă acută

cu eozinofile. Anomaliile cromozomului 12q23 sunt prezente adeseori în leucemia apărută după expunerea la inhibitorii topoizomerazei II. Delețiile cromozomilor 5 și 7 sunt prezente în leucemia care apare după radio- plus chimioterapie. Anomaliile genetice particulare au o influență puternică asupra rezultatelor terapiei.

Expresia genei MDR 1 (pompa de eflux multiplu-rezistentă la citostatice) este comună la pacienții vârstnici și afectează în mod negativ prognosticul.

**Manifestări clinice și de laborator**

Simptomele inițiale ale leucemiei acute sunt prezente cu < 3 luni înainte de a fi diagnosticată; un sindrom preleucemic poate fi prezent la aproximativ 25% dintre pacienții cu LMA. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt semne de anemie, oboseală, paloare, slăbiciune, palpitații și dispnee de efort. Numărul de leucocite poate fi scăzut, normal sau extrem de crescut; celulele blastice circulante pot fi absente sau prezente. La un număr de leucocite  $100 \times 10^9$  blaști pe litru poate apărea leucostaza în creier și plămâni. Sunt frecvente infecțiile piogenice minore la nivelul tegumentelor. Trombocitopenia determină sângerări spontane, epistaxis, peteșii, hemoragii conjunctivale, gingivale și echimoze, în special când numărul trombocitelor este <  $20\,000/\mu\text{L}$ . Sunt frecvente anorexia și scăderea în greutate; de asemenea, poate fi prezentă febra.

Infecțiile bacteriene și fungice sunt comune; riscul este mult crescut dacă numărul de neutrofile este <  $5000/\mu\text{L}$ , iar lezarea barierelor mucoase și cutanate cresc susceptibilitatea; infecțiile pot fi oculte clinic în prezența leucopeniei severe, iar recunoașterea lor promptă necesită un grad înalt de suspiciune clinică.

Hepatosplenomegalia apare la aproximativ 1/3 dintre pacienți; meningita leucemică este caracterizată de: cefalee, greață, convulsii, edem papilar, paralizii de nervi cranieni.

Tulburările metabolice includ: hiponatremia, hipokaliemia, creșterea nivelului seric al lactat dehidrogenazei (LDH), hiperuricemia și (rareori) acidoza lactică. În cazul unui număr extrem de crescut de blaști în sângele circulant, pot apărea hiperkaliemie și hipoglicemie false (eliberarea de potasiu din celulele tumorale și consumul de glucoză de către acestea după ce sângele a fost extras).



**TRATAMENT Leucemia mieloidă acută**

La momentul stabilirii diagnosticului, numărul de celule leucemice poate fi  $10^{11}$ - $10^{12}$ ; când numărul total de celule leucemice scade sub aproximativ  $10^9$ , ele nu mai sunt detectabile în sânge sau măduva hematopoietică, iar pacientul pare să fie în remisiune completă. Fazele tipice ale chimioterapiei includ inducerea remisiunii și tratamentul postremisiune, cu o durată a tratamentului de aproximativ un an. În **Figura 72-1** este redat un algoritm pentru tratamentul LMA.

Tratamentul suportiv cu transfuzii de masă eritrocitară și de masă trombocitară [de la donori seronegativi pentru citomegalovirus (CMV) dacă pacientul este candidat pentru transplantul de măduvă osoasă] este foarte important, ca și profilaxia agresivă, diagnosticul și tratamentul infecțiilor. Factorii de stimulare a coloniilor celulare nu oferă beneficii clinice semnificative; unii specialiști recomandă folosirea lor la pacienții vârstnici și la cei cu infecții active. Neutropenia febrilă se tratează cu antibiotice cu spectru larg (de exemplu, ceftazidim 1 g la 8 ore); dacă persistă mai mult de 7 zile, se poate adăuga și amfotericină B.

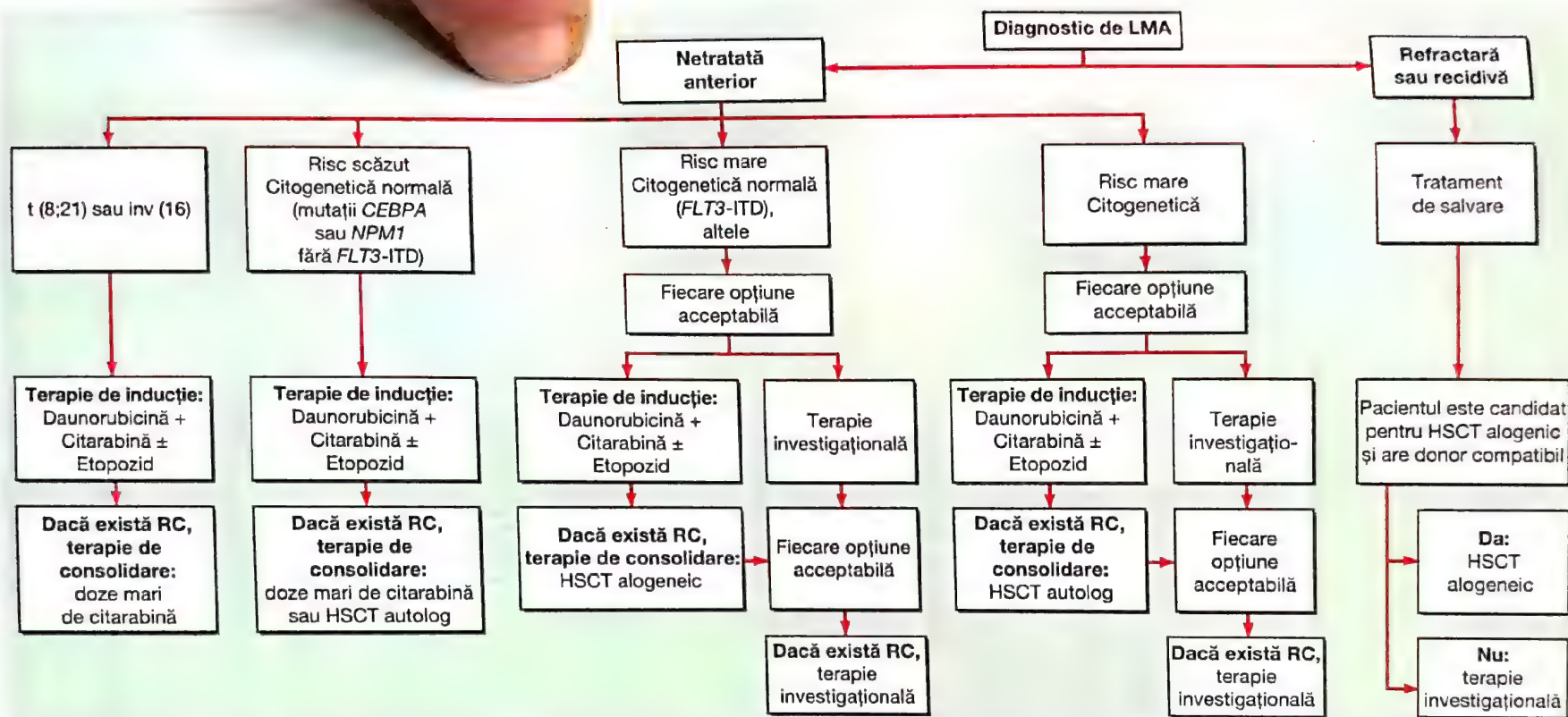
La aproximativ 60-80% dintre pacienți se obține o remisiune inițială după tratamentul cu citarabină 100-200 (mg/m<sup>2</sup>)/zi în perfuzie continuă, 7 zile, și daunorubicină [45 (mg/m<sup>2</sup>)/zi] sau idarubicină [12-13 (mg/m<sup>2</sup>)/zi], 3 zile. Adăugarea de etopozid poate îmbunătăți durata remisiunii complete. Aproximativ 50% dintre pacienții tratați intră în remisiune după primul ciclu de tratament, iar 25% necesită și al doilea ciclu de tratament. Aproximativ 10-30% dintre pacienți supraviețuiesc după 5 ani de la punerea diagnosticului și probabil sunt vindecați complet. Pacienții cu remisiune completă care au risc scăzut de recădere [celulele leucemice conțin mutații de tipul t (8; 21) sau inv (16)] au nevoie de 3-4 cicluri de tratament cu citarabină. Cei cu risc crescut de recădere trebuie considerați candidați pentru transplantul de măduvă hematogenă.

Răspunsul la tratament după o recădere este scurt, iar prognosticul pentru pacienții care au prezentat recăderi este nefavorabil. În LPA, adăugarea la chimioterapie a acidului *trans*-retinoic (tretinoin) induce diferențierea celulelor leucemice și îmbunătățește rezultatele. De asemenea, și trioxidul de arsenic induce diferențierea celulară în LPA.

Transplantul de măduvă hematopoietică de la un geamăn identic sau de la un frate (soră) *identic*-HLA (human leukocyte antigen) este tratamentul cel mai eficient pentru LMA. Protocolul tipic include: chimioterapie în doze mari ± iradiere corporală pentru ablația măduvei gazdă, urmată de perfuzie de măduvă de la donator. Riscurile sunt foarte mari (cu excepția cazurilor în care măduva este donată de geamănul identic). Complicațiile sunt: boala grefă-contră-gazdă, pneumonită interstițială, infecții cu germeni oportuniști (în special CMV). Compararea dintre transplant și dozele mari de citarabină ca terapie postremisiune nu relevă avantaje mai mari ale uneia dintre abordări. Aproximativ 30% dintre pacienții aflați în stadiul final al unei leucemii refractare se vor vindeca prin transplant; rezultatele sunt mai bune când transplantul este efectuat în perioadele de remisiune și dacă pacientul este copil sau adult tânăr.

**LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ (LMC)**

LMC este o afecțiune malignă clonală caracterizată de obicei prin splenomegalie și producția unui număr crescut de granulocite; instalarea clinică a fazei cronice este în general insidioasă, dar evoluează către faza leucemică (criza



**FIGURA 72-1** Algoritm pentru tratamentul unei leucemii mieloid acute nou diagnosticate. Pentru toate formele de LMA cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA) tratamentul standard include perfuzie continuă cu citarabină timp de 7 zile [100-200 (mg/m<sup>2</sup>)/zi] și o cură de 3 zile de daunorubicină [60-90 (mg/m<sup>2</sup>)/zi] cu sau fără o cură de 3 zile cu etopozid [doar împreună cu daunorubicină 60 (mg/m<sup>2</sup>)/zi] sau noi terapii care se bazează pe riscul prognostic al recăderii (adică tratament bazat pe stratificarea riscului). Idarubicina [12-13 (mg/m<sup>2</sup>)/zi] (nu apare) poate fi utilizată în locul daunorubicinei. Pacienții cu remisiune completă beneficiază de tratament de consolidare postremisiune, incluzând cure secvențiale de citarabină în doze crescute, transplantul de celule stem autologe (HSCT), HSCT alogeneice sau terapii mai noi, bazate pe riscul prognostic al recăderii (tratament bazat pe stratificarea riscului). Pacienții cu LPA (vezi textul pentru tratament) primesc de obicei tratament cu tretinoin în asocieră cu antracicline pentru inducerea remisiunii, și apoi trioxid de arsenic, urmat de tratament de consolidare cu antracicline și de menținere cu tretinoin. Rolul citarabinei în inducerea și consolidarea LPA este controversat încă.



blastică), care are prognostic mai nefavorabil decât LMA de novo; rata de progresie către criza blastică este variabilă; în general, media de supraviețuire este de 4 ani de la punerea diagnosticului.

### **Incidență și etiologie**

În Statele Unite, în anul 2012 au fost semnalate aproximativ 5 430 de cazuri noi. Peste 90% dintre cazuri prezintă o translocăție reciprocă între cromozomii 9 și 22, rezultând cromozomul Philadelphia (Ph) și un produs de fuziune genică numit *BCR-ABL* (*BCR* provine de la cromozomul 9, iar *ABL* de la cromozomul 22). Anomaliile cromozomiale apar în toate celulele derivate din măduva hematopoietică cu excepția celulelor T. Proteina codificată de gena chimerică are 210 kDa în faza cronică și 190 kDa în faza de transformare blastică acută. La unii pacienți, faza cronică poate fi clinic silențioasă, iar pacienții prezintă leucemie acută cu cromozomul Ph.

### **Manifestări clinice și de laborator**

Simptomele apar progresiv: oboseală, stare de rău, anorexie, disconfort abdominal și senzație de sațietate din cauza splenomegaliei, transpirații excesive. Ocazional, afecțiunea este descoperită pe baza unei hemoleucograme efectuate de rutină. Numărul de leucocite este de obicei  $> 25\,000/\mu\text{L}$  cu creșterea numărului de granulocite și al precursorilor acestora; fagocitele și formele mature sunt predominante. Bazofilele reprezintă 10-15% dintre celulele sangvine. Numărul de plachete sangvine este normal sau crescut. Anemia este adesea prezentă. Scorul fosfatazei alcaline neutrofilice este scăzut. Măduva hematogenă este hiperplazică cu hiperplazie granulocitară. Numărul de celule blastice din măduvă este normal sau ușor crescut. Nivelul seric al vitaminei  $B_{12}$ , proteinele care leagă vitamina  $B_{12}$  și LDH-ul sunt crescute proporțional cu leucocitele. Din cauza creșterii numărului de celule, pot apărea rezultate false ale hiperkaliemiei și hipoglicemiei.

### **Istoric natural**

Faza cronică durează cel puțin 2-4 ani. Accelerarea evoluției este marcată de gradul anemiei, disproporționat față de activitatea bolii sau tratament. Numărul de trombocite scade foarte mult și apar alte anomalii citogenetice. Numărul de celule blastice crește. De obicei, în 6-8 luni apare criza blastică evidentă, în care maturarea încetează și blastii devin predominanți. Aspectul clinic este de leucemie acută. 50% dintre cazuri devin LMA, 33% au caracteristici morfologice pentru leucemia limfoidă acută, 10% au eritro-leucemie, iar restul sunt nediferențiate. Supraviețuirea în criza blastică este adeseori  $< 4$  luni.

### **TRATAMENT**

#### **Leucemia mieloidă cronică**

Criteriile pentru răspuns sunt enumerate în [Tabelul 72.2](#). Transplantul alogenic de măduvă osoasă este singurul tratament curativ pentru faza cronică. Cu toate acestea, tratamentul inițial este imatinib, o moleculă care inhibă activitatea genei chimere care produce tirozin kinază. O doză zilnică orală de 400 mg produce remisiune completă la  $> 90\%$  dintre cazuri, iar remisiunea citogenetică la 76% dintre cazuri. Dacă există un donor compatibil, transplantul trebuie să se facă în condiții de remisiune completă. S-au descris unele mecanisme de rezistență la imatinib și este puțin probabil ca tratamentul cu acest agent să determine remisiune completă când este utilizat ca monoterapie; totuși, urmărirea evoluției nu este suficientă pentru a trage concluzii definitive.

**TABELUL 72-2 CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI ÎN LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ**

Criterii hematologice	
Răspuns complet <sup>a</sup>	Număr de leucocite < 10 000/μL, morfologie normală Hemoglobină normală, număr normal de plachete
Răspuns incomplet	Număr de leucocite ≥ 10 000/μL
Criterii citogenetice	
	Procent de metafaze medulare cu t (9;12)
Răspuns complet	0
Răspuns parțial	≤35
Răspuns minor	36-85 <sup>b</sup>
Absența răspunsului	85-100
Criterii moleculare	
	Prezența <i>BCR-ABL</i> determinată de RT-PCR
Răspuns complet	Absență
Răspuns incomplet	Prezentă

<sup>a</sup> Răspunsul hematologic complet presupune dispariția splenomegaliei.

<sup>b</sup> Până la 15% metafaze normale se pot vedea uneori la stabilirea diagnosticului (când se analizează 30 de metafaze).

**Abrevieri:** RT-PCR, reverse transcriptază – reacție de polimerizare în lanț

Pacienții care nu mai răspund la imatinib pot reacționa la alți inhibitori de tirozin kinază, de exemplu, dasatinib (100 mg p.o./zi) sau nilotinib (400 mg p.o. x 2/zi). Mutația T315I în gena *BCR/ABL* conferă rezistență la toate cele trei tipuri de inhibitori ai kinazei. Alopurinolul, administrat în doză de 300 mg/zi, previne nefropatia uratică. Singurul tratament curativ pentru LMC este transplantul alogenic de măduvă hematogenă de la donor HLA-compatibil. Momentul optim pentru transplant nu este bine cunoscut, dar este mai eficient dacă se efectuează în faza cronică decât în faza accelerată sau în criza blastică. De asemenea, transplantul pare mai eficient la pacienții tratați cel puțin un an după diagnostic. Supraviețuirea pe termen lung fără boală se obține la 50-60% dintre pacienții care au suferit transplant. Perfuzia de limfocite de la donor poate restabili remisiunea la pacienții care au suferit recidive. La pacienții la care nu s-a găsit un donor compatibil se realizează transplantul autolog, utilizând celule stem din sângele periferic. În cazul crizei blastice, tratamentul cu imatinib poate avea unele rezultate, dar fără să se cunoască durabilitatea acestuia.

### SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

Acestea sunt anomalii clonale ale celulelor hematopoietice caracterizate prin diferite grade de citopenie, afectând una sau mai multe linii celulare. Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a sindroamelor mielodisplazice este redată în **Tabelul 72-3**. Alți termeni folosiți pentru a descrie aceste entități sunt: *preleucemia* și *leucemia oligoblastică*.



**TABELUL 72-3 CLASIFICAREA ORGANIZAȚIEI MONDIALE A SĂNĂȚĂII PENTRU SINDROAMELE MIELODISPLAZICE/NEOPLASME**

Denumire	Proporția de cazuri estimată	Sânge periferic: manifestări cheie	Măduva hematogenă: caracteristici cheie
<i>Citopenii refractare cu displazie uniliniară (RCUD):</i>			
Anemie refractară (RA)	10-20%	Anemie < 1% blaști	Displazie eritroidă uniliniară (în $\geq 10\%$ dintre celule) < 5% blaști
Neutropenie refractară (RN)	<1%	Neutropenie < 1% blaști	Displazie granulocitară uniliniară < 5% blaști
Trombocitopenie refractară (RT)	<1%	Trombocitopenie < 1% blaști	Displazie megacariocitară < 5% blaști
Anemie refractară cu sideroblaști inelari (RARS)	3-11%	Anemie Fără blaști	Displazie eritroidă uniliniară $\geq 15\%$ din precursori eritrocitari sunt sideroblaști inelari < 5% blaști
Citopenie refractară cu displazie multiliniară (RCMD)	30%	Citopenie < 1% blaști	Displazie multiliniară $\pm$ sideroblaști inelari < 5% blaști
Anemie refractară cu blaști în exces, tip 1 (RAEB-1)	40%	Corpi Auer absenți Citopenie < 5% blaști Corpi Auer absenți	Corpi Auer absenți Displazie uni- sau multiliniară
Anemie refractară cu blaști în exces, tip 2 (RAEB-2)		Citopenie 5-19% blaști $\pm$ Corpi Auer	Displazie uni- sau multiliniară 10-19% blaști $\pm$ Corpi Auer

Sindrom mielodisplazic asociat cu Del (5q) (Del(5q))	Rar	Anemie Trombocite normale sau crescute < 1% blaști Pancitopenie	Deleție cromozomială izolată 5q31 Anemie, megacariocite hipolobate < 5% blaști < 5% blaști medulari pentru RCC De obicei măduvă hipocelulară
Sindrom mielodisplazic în copilărie, incluzând citopenie refractară ( <i>temporară</i> ) (RCC)	<1%		
Sindrom mielodisplazic neclasificabil (MDS-U)	?	Citopenie ≤1% blaști	Nu se încadrează în alte categorii Displazie < 5% blaști Dacă nu există displazie, cariotip asociat MDS

**Notă:** dacă blaștii din sângele periferic reprezintă 2-4%, diagnosticul este RAEB-1, chiar dacă blaștii medulari sunt < 5%. Dacă sunt prezenți corpii Auer OMS ia în considerare diagnosticul RAEB-2 dacă proporția de blaști este < 20% (chiar și atunci când sunt < 10%). Pentru toate subtipurile, monocitele din sângele periferic sunt < 1 x 10<sup>9</sup>/L. Bicitopenia poate fi observată în subtipurile RCUD, dar citopenia cu displazie medulară unilaterală trebuie clasificată ca MDS-U. Terapia legată de MDS (t-MDS), indiferent dacă este cu agenți alchilanți, topoizomerază II (t-MDS/t-AML) în clasificarea OMS a LMA și a leziunilor precursoare.

În acest tabel nu au fost incluse categoriile care se suprapun pe MDS/neoplasme mieloproliferative, de exemplu, leucemia mielomonocitică cronică, leucemia mielomonocitică juvenilă și RARS temporară cu trombocitoză.

**Abrevieri:** MDS, sindrom mielodisplazic.



### Incidență și etiologie

Aproximativ 3000 de cazuri apar în fiecare an, în special la persoanele cu vârsta > 50 de ani (vârsta medie este 68 de ani). La fel ca în LMA, expunerea la benzen, radiații și agenți chimioterapici poate produce un sindrom mielodisplazic. În aproximativ 80% dintre cazuri se identifică anomalii cromozomiale: deleția unei părți sau a întregului cromozom 5, 7 și 9 (mai rar 20 și 21) și alipirea la o parte sau la întreg cromozomul 8.

### Manifestări clinice și teste de laborator

Simptomele depind de linia afectată. 85% dintre pacienți prezintă anemie, 50% au neutropenie și aproximativ o treime au trombocitopenie. Celularitatea medulară este crescută cu diverse grade de atipii celulare, cum ar fi întârzierea maturării nucleare, maturare citoplasmatică anormală, acumularea de sideroblaști inelari (mitocondrii încărcate cu fier care înconjoară nucleul), megacariocite uni- sau bilobate, micromegacariocite și mieloblaști creșcuți. În Tabelul 72-3 sunt listate caracteristicile folosite pentru a identifica diferitele entități. Prognosticul este influențat de procentul de blaști medulari, cariotip și de linia afectată. În Tabelul 72-4 este redat Sistemul de Scor Prognostic Internațional.

#### TRATAMENT

#### Sindromul mielodisplazic

Singurul tratament curativ ale acestei afecțiuni este transplantul medular alogenic, care produce vindecare în 60% dintre cazuri. Dar majoritatea pacienților cu sindrom mielodisplazic sunt prea în vârstă pentru a beneficia de transplant. Tratamentul cu 5-azacitidină ( $75 \text{ mg/m}^2/\text{zi} \times 7$ , 4 săptămâni) poate întârzia cu 8-10 luni transformarea în LMA. Decitabina ( $15 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie continuă, la 8 ore zilnic  $\times 3$ , 6 săptămâni) poate reduce remisiunea cu o durată medie de un an la 20% dintre pacienți. Lenalidomida ( $10 \text{ mg/zi}$ ), un analog de talidomidă cu unele efecte asupra sistemului nervos central, determină ca o bună parte dintre pacienții cu sindrom 5q să devină independenți de transfuzii. Pacienții care au niveluri scăzute ale eritropoietinei pot răspunde la eritropoietină; un număr redus dintre pacienții cu neutropenie răspund la tratamentul cu factorul de stimulare a coloniilor cu granulocite. Tratamentul suportiv este esențial.

### SINDROAME MIELOPROLIFERATIVE

Cele trei sindroame mieloproliferative majore sunt: policitemia vera, mielofibroza idiopatică și trombocitoza esențială; toate sunt afecțiuni clonale ale celulelor stem hematopoietice și se asociază cu o mutație în JAK2 kinaza (V617F), care determină activarea kinazei. Mutația este observată la 90% dintre pacienții cu policitemie vera și la aproximativ 45% dintre cei cu mielofibroza idiopatică și trombocitoză esențială.

#### ■ POLICITEMIA VERA

Este cel mai frecvent sindrom mieloproliferativ, caracterizat prin creșterea masei de eritrocite (RBC), splenomegalia masivă și manifestările clinice legate de creșterea vâscozității sangvine [simptome neurologice (vertij, tinitus, cefalee, tulburări de vedere) și de tromboză (infarct miocardic, accident vascular

**TABELUL 72-4 SISTEMUL DE SCOR PROGNOSTIC INTERNAȚIONAL (IPSS)**

Valoarea prognostică a factorilor de risc	Valoarea scorului				
	0	0,5	1	1,5	2
Blaști medulari (%)	<5%	5-10%		11-20%	21-30%
Cariotip <sup>a</sup>	Bun	Intermediar	Rău		
Citopenie <sup>b</sup> (număr de linii afectate)	0 sau 1	2 sau 3			
<b>Grupa de risc</b>	<b>Scor</b>				
Scăzut	0				
Intermediar-1	0,5-1				
Intermediar-2	1.5-2				
Înalt	≥2,5				

<sup>a</sup> bun, normal – Y, del (5q), del (20q); rău, complex (≥ 3 anomalii) sau anomalii ale cromozomului 7; intermediar, toate celelalte anomalii.

<sup>b</sup> Citopenie definită ca HBC < 100 g/L, trombocite < 100 000/μL, neutrofile < 150/μL.

cerebral, boală vasculară periferică; rareori, boli mezenterice și hepatice)]. Este important diagnosticul diferențial cu alte cauze de creștere a masei eritrocitare (Cap. 51). Acesta este cel mai ușor de realizat prin măsurarea nivelului seric al eritropoietinei. Policitemia vera se asociază cu nivel foarte scăzut al eritropoietinei; în alte cauze de eritrocitoză, nivelul eritropoietinei este ridicat. Tratamentul constă în flebotomie. Pentru a controla simptomele, uneori este necesară splenectomia; pacienții care prezintă prurit sever pot beneficia de tratamentul cu psoralen și radiații ultraviolete. 20% dintre pacienți vor dezvolta mielofibroză, iar la < 5% – leucemie acută.

### ■ MIELOFIBROZA IDIOPATICĂ

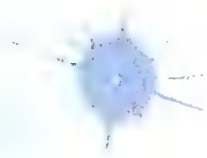
Această afecțiune rară se caracterizează prin fibroză medulară, metaplazie mieloidă cu hematopoieză extramedulară și splenomegalie. Examenul sanguin arată eritrocite în formă de picătură, eritrocite nucleate și unele forme granulocitare tinere, inclusiv promielocite. Totuși, multe afecțiuni pot determina fibroza medulară și hematopoieza extramedulară, diagnosticul de mielofibroză idiopatică primară punându-se prin excluderea altor cauze potențiale: leucemie mieloidă cronică, policitemia vera, boala Hodgkin, metastaze carcinomatoase în măduva osoasă (în special de la un neoplasm mamar sau de prostată), infecții (în special infecții granulomatoase) și leucemia cu celule păroase. În general, tratamentul este de susținere; noii inhibitori ai JAK2 au demonstrat o activitate de reducere a splenomegaliei; cu toate acestea nu există niciun studiu care să demonstreze că terapia medicamentoasă îmbunătățește supraviețuirea.

### ■ TROMBOZA ESENȚIALĂ

Este o afecțiune remarcată de obicei întâmplător pe o hemoleucogramă cu număr de trombocite, efectuată la o persoană asimptomatică. La fel ca mielofibroza, multe afecțiuni pot produce creșterea numărului de trombocite; de aceea, diagnosticul este de excludere. Numărul de trombocite trebuie să fie > 500 000/μL și cauzele cunoscute de trombocitoză trebuie eliminate (leucemia



mieloidă cronică, deficiența de fier, splenectomia, neoplasmele, infecțiile, hemoragiile, policitemia vera, mielodisplazia și recuperarea după deficiența de vitamina B<sub>12</sub>). Deși de obicei este asimptomatică, pacienții trebuie tratați dacă prezintă cefalee de tip migrenos, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu, hemoragii sau manifestări de boală trombotică. Interferonul  $\alpha$  este un tratament eficient, ca și anagrelidul și hidroxiurea. Tratamentul nu trebuie administrat doar pentru că numărul de trombocite este crescut, în absența altor simptome.



Pentru mai multe informații, vezi Young N. S.: *Aplastic Anemia, Myelodysplasia, and Related Bone Marrow Failure Syndromes*, cap. 107, p. 887; Spivak J. L.: *Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Diseases*, cap. 108, p. 898; și Wetzler M. și colab.: *Acute and Chronic Myeloid Leukemia*, cap. 109, p. 905, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 73

### Afecțiuni maligne ale celulelor limfoide

#### DEFINIȚIE

Afecțiunile neoplazice ale limfocitelor reprezintă, de obicei, corespondentele maligne ale celulelor limfoide normale în diferite stadii de diferențiere. Când implicarea măduvei hematopoietice și a sângelui periferic domină tabloul clinic, boala este clasificată ca leucemie limfocitară. Când ganglionii limfatici și/sau alte localizări extraganglionare ale bolii sunt implicate predominant, tumora este numită limfom. Distincția dintre limfom și leucemie este uneori dificilă; de exemplu, limfomul limfocitar cu celule mici și leucemia limfocitară cronică se caracterizează prin același tip de celule și se deosebesc în mod arbitrar prin numărul absolut de limfocite din sânge ( $> 5 \times 10^9/L$  definesc leucemia).

#### CLASIFICARE

În trecut tumorile limfoide au avut clasificări patologice separate, bazate pe sindromul clinic – limfoame, după clasificarea Rappaport, Kiel sau Working Formulation; leucemie acută – în conformitate cu sistemul franco-americo-britanic (FAB); boala Hodgkin în conformitate cu clasificarea Rye. În general, mieleomele nu au fost subclasificate în funcție de trăsăturile patologice ale celulelor neoplazice. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a propus un sistem de clasificare unificat, care aduce împreună toate afecțiunile neoplazice ale celulelor limfoide. Cu toate că noul sistem se bazează pe caracteristicile histologice, pe anomaliile genetice, pe imunofenotip și pe manifestările clinice, organizarea sa are la bază celulele de origine (celule B versus celule T) și stadiul de maturizare (precursor versus matur) a tumorii, trăsături care au valoare limitată pentru clinician. În **Tabelul 73-1** sunt listate afecțiunile în conformitate cu o schemă mai utilă din punct de vedere clinic, bazată pe manifestările clinice și pe istoricul natural al bolilor.

**TABELUL 73-1 SCHEMA CLINICĂ A AFECȚIUNILOR MALIGNE ALE CELULELOR LIMFOIDE**

**Leucemii limfocitare cronice/limfoame**

Leucemia limfocitară cronică limfomul limfocitar cu celule mici (99% celule B, 1% celule T)

Leucemia prolimfocitară (90% celule B, 10% celule T)

Leucemia limfocitară granulară cu celule mari [80% celule natural-killer (NK), 20% celule T]

Leucemia cu celule păroase (99-100% celule B)

**Limfoame indolente**

Limfom centro-folicular, gradul I și II (100% celule B)

Limfom limfoplasmocitar (macroglobulinemia Waldenström (100% celule B)

Limfoamele zonei marginale (100% celule B)

Extranodal [limfomul țesutului limfatic asociat cu mucoasa (MALT)]

Nodal (limfom cu celule B monocitoide)

Limfomul zone imarginale splenice

Limfomul cutanat cu celule T (mycosis fungoides) (100% celule T)

**Limfoame agresive**

Limfoame difuze cu celule mari (85% celule B, 15% celule T), inclusiv imunoblastic

Limfoame centro-foliculare, grad III (100% celule B)

Limfomul mantalei (100% celule B)

Limfomul mediastinal (timic) primar cu celule B mari și (100% celule B)

Limfomul de tip Burkitt (100% celule B)

Limfomul cu celule T periferice (100% celule T)

Limfomul angioimunoblastic (100% celule T)

Limfomul angiocentric (80% celule T, 20% celule NK)

Limfomul intestinal cu celule T (100% celule T)

Limfomul cu celule mari anaplastice (70% celule T, 30% celule null)

**Leucemii limfocitare acute/limfoame**

Leucemia/limfomul limfoblastic cu precursori (80% celule T, 20% celule B)

Leucemia/limfomul Burkitt (100% celule B)

Leucemia/limfomul cu celule T la adult (100% celule T)

**Boli plasmocitare (100% celule B)**

Gamopatii monoclonale cu semnificație incertă

Plasmocitom solitar

Plasmocitom extramedular

Mielom multiplu

Leucemia cu celule plasmocitare

**Boala Hodgkin (celule de origine – în principal, celule B)**

Predominant limfocitare

Scleroză nodulară

Celularitate mixtă

Depleție limfocitară



## ■ INCIDENȚĂ

Incidența tumorilor limfoide este în creștere. În SUA au fost diagnosticate în anul 2012 aproximativ 116 000 de cazuri noi (Fig. 73-1).

## ■ ETIOLOGIE

Cauzele majorității neoplasmelor limfoide sunt necunoscute. Celulele maligne sunt monoclonale și adesea conțin numeroase anomalii genetice. Unele modificări genetice sunt caracteristice unei entități histologice particulare: t (8, 14) în limfomul Burkitt, t (14; 18) în limfomul folicular, t (11; 14), în limfomul mantalei, t (2; 5) în limfomul cu celule mari anaplastice, translocării sau mutații care implică *bcl-6* pe 3q27 în limfomul difuz cu celule mari etc. În majoritatea cazurilor, translocările implică inserția unui segment cromozomial distal în genele receptorului antigenic (receptorul celulei T sau al imunoglobulinei) în timpul rearanjării segmentelor genei care formează receptorii.

Trei virusuri – Epstein-Barr (EBV), herpesul uman 8 (HHV-8) (ambele din familia herpes-virusurilor) și virusul limfotrop – T uman tip I (HTLV-I, un retrovirus) – pot cauza anumite tumori limfoide. EBV a fost puternic asociat cu limfomul Burkitt african și cu limfoamele care complică imunodeficiențele (legate de boală sau iatrogene); de asemenea, EBV are o relație neclară cu boala Hodgkin cu celularitate mixtă și cu limfomul angiocentric. HHV-8 determină o boală rară, limfomul cavității, în special la pacienții cu SIDA. HTLV-1 este asociat cu leucemia/limfomul cu celule T ale adultului; atât virusul, cât și boala sunt endemice în sud-vestul Japoniei și Caraibe.

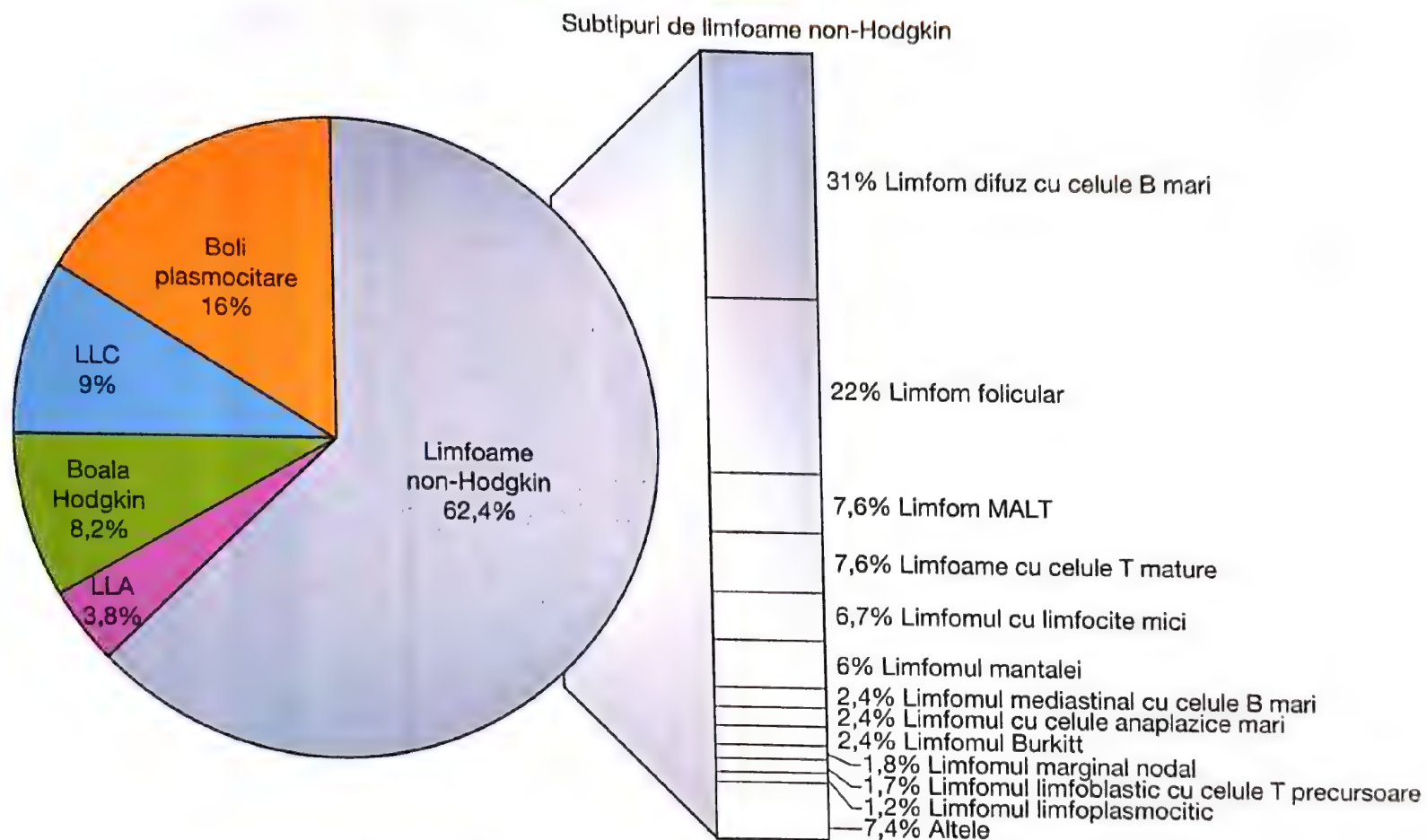
Infecția gastrică cu *Helicobacter pylori* se asociază cu limfomul țesutului limfoid (MALT) și posibil cu limfomul gastric cu celule mari. Eradicarea infecției produce remisiuni de durată la aproximativ 50% dintre pacienții cu limfom MALT gastric. Limfoamele MALT cu alte localizări se asociază fie cu infecții (anexe oculare, *Chlamydia psittaci*; intestin subțire, *Campylobacter jejuni*; piele, *Borrelia*), fie cu autoimunitatea (glande salivare, sindromul Sjögren; glanda tiroidă, tiroidita Hashimoto).

Imunodeficiențele ereditare sau dobândite, ca și bolile autoimune, predispun individul la dezvoltarea unui limfom. Limfoamele sunt de 17 ori mai frecvente la pacienții infectați cu HIV față de restul populației; au incidență mai crescută la agricultori și la cei care manevrează carne; boala Hodgkin este mai frecventă la muncitorii care prelucrează lemnul.

## ■ DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE

Biopsia excizională este procedura standard de diagnostic; trebuie obținut țesut adecvat, care va fi supus următoarelor tipuri de studii: (1) microscopie optică pentru a deosebi patternul de creștere și trăsăturile morfologice ale celulelor maligne; (2) citometrie în flux pentru evaluarea imunofenotipului; și (3) studii de genetică (citogenetică, extracție de ADN). Aspirația pe ac de țesut ganglionar sau extraganglionar nu este o procedură diagnostică adecvată. Diagnosticul de leucemie și stadializarea limfoamelor necesită biopsii bilaterale din măduva osoasă a creștelor iliace. Diagnosticul diferențial al adenopatiei este analizat în Cap. 50.

Stadializarea se face în funcție de diagnostic. În leucemia acută, numărul de blasti în sângele periferic este foarte important în evaluarea prognosticului. În leucemia cronică, pentru evaluarea prognosticului sunt necesare: numărul de eritrocite și numărul de trombocite din sângele periferic. Limfoamele non-Hodgkin au cinci factori clinici de prognostic; limfoamele indolente și agresive au



**FIGURA 73-1** Frecvența relativă a afecțiunilor maligne ale celulelor limfoide. LLA, leucemie limfocitară acută; LLC, leucemie limfocitară cronică; MALT, țesut limfoid asociat mucoasei.



doar trei dintre acestea: stadiu avansat, lactat dehidrogenază (LDH) crescută și vârstă > 60 de ani. În limfomul folicular, ultimii doi factori sunt Hb < 120 g/L (< 12 g/dL) și mai mult de patru ganglioni limfatici implicați. În cazul limfomului agresiv, mai mult de o localizare extraganglionară și statusul performanțelor prezic evoluția. În mielom, nivelurile serice ale paraproteinelor, ale creatininei și ale  $\beta_2$ -microglobulinelor prezic perioada de supraviețuire.

### LIMFOMUL/LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

Cele mai multe dintre aceste afecțiuni au o evoluție naturală măsurată în ani. (Leucemia prolimfocitică este foarte rară și poate fi foarte agresivă). Leucemia limfocitară cronică este cea mai frecventă dintre afecțiunile acestui grup (aproximativ 15 000 de cazuri pe an în SUA) și cea mai frecventă leucemie în statele occidentale.

#### LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

De obicei se prezintă cu limfocitoză asimptomatică la pacienții cu vârstă > 60 de ani. Celula malignă este celula B CD5 +, care arată ca un limfocit mic, normal. Trisomia 12 este cea mai comună anomalie genetică. Prognosticul este legat de stadiu, care este determinat în principal de gradul în care celulele tumorale elimină elementele hematopoietice normale din măduva osoasă (Tabelul 73-2). Celulele pot infiltra ganglionii limfatici și splina, ca și măduva hematopoietică. Implicarea ganglionară poate avea legătură cu exprimarea unei molecule de adeziune care permite celulelor să rămână în ganglion în loc să recircule. Adesea, pacienții prezintă hipogamaglobulinemie. Până la 20% au anticorpi care produc anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie sau aplazie eritrocitară. Decesul este cauzat de infecții, insuficiență medulară sau boli intercurrente. La 5% dintre pacienți, boala evoluează către limfom agresiv (sindrom Richter), care este refractar la tratament.

Subtipurile de LLC se clasifică pe baza faptului că imunoglobulina exprimată de celulele tumorale conține mutații (evoluție mai indolentă, prognostic bun) sau reține secvența liniei germinale (evoluție mai agresivă, răspuns slab la

**TABELUL 73-2 STADIALIZAREA LLC CU CELULE B ȘI RELAȚIA CU SUPRAVIEȚUIREA**

Stadiul	Manifestări clinice	Supraviețuire medie, ani
<b>RAI</b>		
0	Limfocitoză	12
I	Limfocitoză + adenopatie	9
II	Limfocitoză + splenomegalie	7
III	Anemie	1-2
IV	Trombocitopenie	1-2
<b>BINET</b>		
A	Fără anemie/trombocitopenie <3 sedii implicate	>10
B	Fără anemie/trombocitopenie > 3 sedii implicate	5
C	Anemie și/sau trombocitopenie	2

terapie). Metodele pentru diferențierea celor două subtipuri clinice nu sunt bine definite; tumorile CD38+ au un prognostic mai prost. Expresia lui ZAP-70, o tirozin kinază intracelulară prezentă în mod normal în celulele T și exprimată aberant în aproximativ 45% dintre cazurile de LLC, poate fi o cale mai bună pentru definirea subgrupurilor de prognostic. Cazurile ZAP-70 pozitive au nevoie de tratament în aproximativ 3-4 ani de la diagnostic; cazurile ZAP-70 negative nu necesită de obicei tratament 8-11 ani.

#### TRATAMENT Leucemia limfocitară cronică

În general, tratamentul de susținere este administrat până în momentul apariției anemiei sau a trombocitopeniei. În acest moment, se recomandă teste pentru a evalua cauza anemiei sau a trombocitopeniei. Scăderea numărului de eritrocite și/sau a numărului de trombocite din cauza distrugerii periferice se poate trata prin splenectomie sau glucocorticoizi fără terapie citotoxică în majoritatea cazurilor. Tratamentul citotoxic se recomandă dacă mecanismul este înlocuirea medulară. Fludarabina, 25 (mg/m<sup>2</sup>)/zi i.v. x 5 zile la fiecare 4 săptămâni, induce răspunsul la aproximativ 75% dintre pacienți, acesta fiind complet la 50%. Rituximab (375-500 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1), fludarabină (25 mg/m<sup>2</sup> în zilele 2-4 ciclul 1 și 1-3 în ciclurile următoare) plus ciclofosamidă (250 mg/m<sup>2</sup> cu fludarabină) induc răspuns complet la aproape 70% dintre pacienți, dar această schemă se asociază cu mielotoxicitate semnificativă. Glucocorticoizii cresc riscul de infecție fără a avea beneficii anti-tumorale substanțiale. Imunoglobulinele i.v. (IVIg) administrate o dată pe lună reduc semnificativ riscul de infecții grave, dar sunt scumpe și rezervate de obicei pacienților care prezintă astfel de infecții. Agenții alchilanți sunt și ei activi împotriva tumorii. Intenția terapeutică este paliativă la majoritatea pacienților. Pacienții tineri pot fi candidați pentru tratamentul cu doze mari și transplant de celule hematopoietice autologe sau alogene; s-a observat supraviețuirea pe termen lung fără boală. Minitransplantul, în care tratamentul preparator este imunosupresiv, dar nu mieloblastic, poate fi mai puțin toxic și la fel de activ sau chiar mai activ în tratamentul bolii decât terapia cu doze înalte. Anticorpii monoclonali alemtuzumab (anti-CD52) și rituximab (anti-CD20) sunt de asemenea activi ca agenți unici.

Vezi Cap. 110 și e21 în HPIM-18 pentru informații despre afecțiuni mai rare.

#### LIMFOAMELE INDOLENTE

Aceste entități au un istoric natural măsurat în ani. Supraviețuirea medie este de 10 ani. Limfomul folicular este cel mai frecvent din această categorie, reprezentând aproximativ o treime dintre toate afecțiunile maligne ale celulelor limfoide.

#### ■ LIMFOMUL FOLICULAR

De obicei se prezintă cu limfadenopatie periferică nedureroasă, adeseori implicând mai multe grupe ganglionare. „Simptomele de tip B” (febră, transpirații, pierdere ponderală) apar la 10% dintre pacienți, mai rar față de cei cu boală Hodgkin. Ganglionii variază în dimensiuni o perioadă lungă înainte ca pacientul să solicite asistență medicală. Vârsta medie de apariție este 55 de



ani. În momentul diagnosticului, boala este extinsă la 85% dintre pacienți. Cele mai frecvent implicate localizări extraganglionare sunt splina și măduva osoasă.

Tumora prezintă un pattern de creștere modulară sau foliculară reflectând originea central-foliculară a celulelor maligne. Translocația t (14; 18) este prezentă la 85% dintre cazuri, determinând supraexpresia bcl-2, o proteină implicată în prevenția morții celulare programate. Celulele B central-foliculare normale suferă mutații active în regiunile imunoglobulinice variabile, în efortul de a genera anticorpi cu afinitate înaltă pentru antigenul selectat. Celulele limfomului folicular prezintă, de asemenea, o rată înaltă de mutații care duc la acumularea de anomalii genetice. În timp, limfoamele foliculare dobândesc anomalii genetice adiționale (de exemplu, mutație p53) care accelerează creșterea și determină „conversia” în limfomul difuz cu celule B mari, care este frecvent refractar la tratament. Majoritatea pacienților cu limfom folicular au suferit progresie histologică. Această transformare apare la aproximativ 7% dintre pacienți, anual, și este cauzată de boală, nu de tratament.

### TRATAMENT

#### Limfom folicular

Doar 15% dintre pacienți au boală localizată, majoritatea dintre aceștia vindecându-se prin radioterapie. Cu toate că multe forme de tratament induc regresia tumorii la pacienții aflați în stadii avansate de boală, nu este clar faptul că tratamentul, oricare ar fi el, modifică evoluția naturală a bolii. Orice abordare este considerată adecvată: niciun tratament, agent alchilant unic, analogi nucleozidici (fludarabină, cladribină), chimioterapie combinată, radioterapie și agenți biologici [interferon (IFN)  $\alpha$ , anticorpi monoclonali cum ar fi rituximab (anti-CD20)]. Mai mult de 90% dintre pacienți răspund la tratament; dintre cei tratați în mod agresiv, răspunsul complet apare la aproximativ 50-75%. Durata medie a remisiei la pacienții tratați cu ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednison (CHOP) + rituximab depășește 6 ani. Experimental, pacienții tineri pot fi tratați cu terapie în doze mari și celule stem hematopoietice autologe sau minitransplant. Nu este clar încă dacă acest tratament este curativ. Radioimunoterapia cu izotopi ghidați de anticorpi anti-CD20 (ibritumomab tiuxetan, In-111; tositumomab, I-131) poate produce un răspuns durabil. Chimioterapia combinată, asociată sau nu cu menținerea cu IFN poate prelungi supraviețuirea și poate întârzia și preveni progresia histologică în special la pacienții cu caracteristici prognostice grave. Remisia pare să dureze mai mult în cazul tratamentului chimioterapic asociat cu rituximab; unele cercetări sugerează că remisiile mai lungi duc la îmbunătățirea supraviețuirii.

Vezi Cap. 110 și e21 în HPIM-18 pentru informații despre alte tipuri de limfoame indolente.

### LIMFOAME AGRESIVE

Un număr mare de entități patologice au o evoluție naturală agresivă; fără tratament, supraviețuirea medie este de 6 luni și aproape toți pacienții netratați decedează în maxim 12 luni. Pacienții se pot prezenta cu adenopatie asimptomatică sau simptome determinate de interesarea oricărui sediu ganglionar sau extraganglionar: implicarea mediastinală poate produce sindrom de venă cavă superioară sau tamponadă pericardică; ganglionii retroperitoneali pot obtura

ureterele; masele abdominale pot produce durere, ascită, obstrucție sau perforație GI; implicarea sistemului nervos central (SNC) poate produce stare de confuzie, semne de afectare a nervilor cranieni, cefalee, confuzii și/sau compresia măduvei spinării; implicarea oaselor poate produce dureri sau fracturi patologice. Aproximativ 45% dintre pacienți prezintă simptome tip B.

Limfomul difuz cu celule B mari este cel mai comun diagnostic histologic din grupul limfoamelor agresive, reprezentând 35-45% dintre toate limfoamele. Limfoamele agresive în totalitate reprezintă aproximativ 60% dintre toate tumorile limfoide. Circa 85% dintre limfoamele agresive sunt cu celule B mature; 15% sunt derivate din celule T periferice (posttimice).

**ABORDAREA  
PACIENTULUI****Limfoame agresive**

Biopsia diagnostică este esențială. Abordarea pacientului este ghidată de simptome și de patternurile cunoscute ale bolii. La pacienții care prezintă implicarea inelului Waldeyer, trebuie efectuată o evaluare foarte atentă a tractului GI. La pacienții care au implicare osoasă sau a măduvei hematopoietice se efectuează o puncție lombară pentru a evalua interesarea meningelui cerebral.

**TRATAMENT****Limfoame agresive**

Limfoamele agresive localizate se tratează de obicei cu patru cicluri de chimioterapie combinată CHOP + radioterapia câmpului implicat. Aproximativ 85% dintre acești pacienți se vindecă. Combinația CHOP + rituximab pare să fie mai eficientă decât CHOP + radioterapie. Tratamentul specific utilizat pentru pacienții cu boală mai avansată este controversat. Pentru stadiul avansat al bolii, tratamentul de elecție constă în șase cicluri de CHOP + rituximab. Rezultatul este influențat de tumoră (nivelul LDH, stadiu și numărul localizărilor extranodale) și de rezerva fiziologică (de obicei măsurată prin vârstă și statusul Karnofsky) (Tabelul 73-3). Asocierea CHOP + rituximab vindecă aproximativ 2/3 dintre pacienți. Utilizarea unei scheme terapeutice pentru chimioterapie cu doză înaltă secvențială la pacienții cu boală cu risc intermediar înalt și cu risc înalt a produs prelungirea supraviețuirii pe termen lung la aproximativ 75% dintre pacienți în anumite instituții. Alte studii nu au putut confirma rolul terapiei cu doze înalte.

Aproximativ 30-45% dintre pacienții care nu s-au vindecat în urma combinației standard de chimioterapice inițiale pot fi salvați cu terapii cu doze înalte și transplant de celule stem autologe.

Abordări specializate sunt necesare pentru acele limfoame care implică anumite localizări (de exemplu, SNC, stomac) sau în unele circumstanțe clinice complicate (de exemplu, boli supraadăugate, SIDA). Limfoamele care apar la pacienții cu imunodepresie de cauză iatrogenă pot regresa când medicația imunosupresivă este oprită. Limfoamele care apar după un transplant alogenic de măduvă hematopoietică pot regresa dacă li se perfuzează leucocite de la un donor. Pacienții care prezintă un limfom agresiv, care crește rapid în volum, pot prezenta sindromul lizei tumorale în timpul tratamentului (Cap. 27); măsurile profilactice (hidratarea, alcalinizarea urinei, alopurinolul, rasburicase) pot salva viața pacientului.



**TABELUL 73-3** INDEXUL INTERNAȚIONAL DE PROGNOSTIC PENTRU LNH

Cinci factori clinici de risc:

Vârsta  $\geq 60$  de ani

Nivelul crescut al lactat dehidrogenazei serice

Criterii de performanță  $\geq 2$  (ECOG) sau  $\leq 70$  (Karnofsky)

Stadiul III și IV Ann Arbor

> un loc cu interesare extranodală

Pacienților li se atribuie un număr pentru fiecare factor de risc pe care îl are

Pacienții sunt grupați diferit pe baza tipului de limfom

Pentru limfomul difuz cu celule B.

0,1 factor = risc redus

35% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 73%

2 factori = risc intermediar redus

27% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 51%

3 factori = risc înalt-intermediar

22% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 43%

4, 5 factori = risc înalt

16% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 26%

Pentru limfomul difuz cu celule B mari, tratat cu R-CHOP

0 factori = foarte bine

10% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 94%

1, 2 factori = bine

45% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 79%

3, 4, 5 = prost

45% dintre cazuri; supraviețuire la 5 ani, 55%

**Abrevieri:** ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; R-CHOP, rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison.

## LIMFOMUL/LEUCEMIA LIMFOIDĂ ACUTĂ

### ■ LEUCEMIA LIMFOBLASTICĂ ACUTĂ ȘI LIMFOMUL LIMFOBLASTIC

Sunt mai frecvente la copil față de adult (aproximativ 6000 de cazuri/an). Majoritatea cazurilor au celule tumorale care par a avea origine timică și prezintă mase mediastinale. De obicei, pacienții se prezintă cu semne de insuficiență medulară recent instalate (paloare, oboseală, sângerări, febră, infecții). Hepato- și adenomegalia sunt frecvente. Bărbații pot prezenta hipertrofie testiculară, care reflectă implicarea leucemică. Interesarea meningeală poate fi prezentă la momentul diagnosticării, dar poate apărea și mai târziu. Pot apărea: nivel crescut al LDH-ului, hiponatremie și hipokaliemie, alături de anemie, trombocitopenie și număr crescut de blaști în sângele periferic. Celulele leucemice sunt frecvent FAB-tip L2 la adult față de copil, la care mai frecvente sunt cele L1. Diagnosticul de leucemie necesită cel puțin 20% limfoblaști în măduva osoasă. Prognosticul este influențat de numărul crescut de leucocite, vârsta  $> 35$  de ani și prezența translocațiilor  $t(9; 22)$ ,  $t(1; 19)$  și  $t(4; 11)$ . Expresia HOX11 identifică un sub-tip mai favorabil de leucemie limfoblastică acută cu celule T.

## TRATAMENT

### Leucemia limfoblastică acută și limfomul limfoblastic

Tratamentul de succes necesită faza de inducție intensă, profilaxie SNC și chimioterapie de menținere extinsă pe aproximativ doi ani. Medicamentele în mod particular eficiente sunt vincristina, L-asparaginaza, citarabina,

daunorubicina și prednisonul. Metotrexatul administrat intrarectal sau sistemic (în doze mari) este eficient în profilaxia SNC. Se poate obține supraviețuirea pe termen lung a 60-65% dintre pacienți. Rolul și momentul efectuării transplantului de măduvă osoasă în terapia primară sunt încă în dezbatere, dar până la 30% dintre pacienții care prezintă recăderi pot fi vindecați prin transplant de salvare.

### ■ LIMFOMUL BURKITT/LEUCEMIA

Este mai frecvent la copil; se asociază cu translocatii care implică gena *c-myc* de pe cromozomul 8, rearanjând genele în lanț greu sau ușor pentru imunoglobuline. De obicei, pacienții prezintă boală diseminată cu mase abdominale mari, hepatomegalie și adenopatie. Dacă predomină tabloul leucemic, este clasificat ca FAB L3.

#### TRATAMENT ▶ Limfomul Burkitt/leucemia

Rezecția maselor abdominale largi îmbunătățesc rezultatele tratamentului. Schemele agresive care includ vincristină, ciclofosamidă, 6-mercaptopurină, doxorubicină și prednison sunt active. Schemele cele mai eficiente sunt CODOX-M și BFM. Vindecarea se obține în 50-60% dintre cazuri. Necesitatea terapiei de menținere nu a fost încă demonstrată. Profilaxia sindromului de liză tumorală este important (Cap. 27).

### ■ LEUCEMIA/LIMFOMUL CU CELULE T AL ADULTULUI (ATL)

Este o afecțiune foarte rară; doar o mică fracțiune (aproximativ 2%) dintre persoanele infectate cu HTLV-1 vor face boala. Unii pacienți infectați cu HTLV-1 dezvoltă paraplegie spastică prin afectarea măduvei spinării, fără a prezenta cancer. Sindromul clinic caracteristic al ATL include leucocitoză fără anemie severă sau trombocitopenie, infiltrație cutanată, hepatomegalie, infiltrate pulmonare, afectare meningeală și infecții oportuniste. Celulele tumorale sunt celule T CD4+ cu nucleu în formă de floare sau copită despicată. Hipercalcemia apare la aproape toți pacienții și este legată de citokinele produse de celulele tumorale.

#### TRATAMENT ▶ Leucemia/limfomul cu celule T al adultului

Tratamentul agresiv se asociază cu toxicitatea gravă, legată de imunodeficiența subiacentă. Glucocorticoizii ameliorează hipercalcemia. Tumora răspunde la terapie, dar răspunsul este de scurtă durată. La unii pacienți, tratamentul cu zidovudină și IFN este paliativ.

### BOLILE PLASMOCITARE

Semnul distinctiv al acestor afecțiuni este producerea de fragmente sau molecule de imunoglobuline din celulele plasmactice anormale. Molecula intactă de imunoglobulină, sau lanțul ușor sau lanțul greu produs de clona anormală plasmocitului, este detectabilă în ser și/sau urină și se numește component



M (de la monoclonal). La un anumit pacient, cantitatea de component M în sânge reflectă amploarea tumorii. La unii pacienți, prezența unui lanț ușor clonal în urină (proteina Bence Jones) este singurul produs tumoral detectabil. Componentul M poate fi prezent la pacienții cu alte tumori limfoide, cancere nelimfoide și afecțiuni necanceroase (ciroză, sarcoidoză, infestații parazitare și boli autoimune).

### ■ MIELOMUL MULTIPLU

Reprezintă o proliferare malignă a plasmocitelor în măduva hematopoietică (de notat că nu în ganglionii limfatici). În fiecare an sunt diagnosticate aproximativ 22 000 de cazuri noi. Manifestările clinice sunt determinate de expansiunea tumorală, acțiunile locale și la distanță ale produșilor tumorali și răspunsul organismului gazdă. Aproximativ 70% dintre pacienți prezintă dureri osoase, de obicei la nivelul coastelor și lombar, precipitate de mișcare. Leziunile osoase sunt multiple, litice și rareori însoțite de un răspuns osteoblastic. Astfel, scanarea osoasă este mai puțin utilă decât radiografia. Producerea de citokine activatoare ale osteoclastelor de către celulele tumorale determină mobilizarea substanțială a calciului, hipercalcemie și simptome legate de aceasta. Scăderea sintezei și catabolismul crescut al imunoglobulinelor normale determină hipogamaglobulinemie, iar produșii tumorali slab definiți inhibă mobilitatea granulocitelor. Aceste modificări creează susceptibilitate la infecții bacteriene, în special cu pneumococ, *Klebsiella pneumoniae* și *Staphylococcus aureus*, care afectează plămânii, și *Escherichia coli* și alți germeni Gram-negativi, care afectează tractul urinar. 75% dintre pacienți vor dezvolta o infecție semnificativă în cursul bolii. Insuficiența renală apare la circa 25% dintre pacienți; patogeniza acesteia este multifactorială – hipercalcemie, infecții, efecte toxice ale lanțurilor ușoare, nefropatie urică, deshidratare. Simptomele neurologice sunt rezultatul hipervâscozității, al crioglobulinelor și, rareori, al depozitării de amiloid la nivelul nervilor. Anemia apare la circa 80% dintre pacienții legată de mieloftizie și inhibiția eritropoezei de către produșii tumorali. Tulburările de coagulare pot determina hemoragii.

### Diagnostic

Triada clasică a mielomului multiplu este: plasmocitoza medulară (> 10%), leziuni litice osoase și prezența componentului M în ser și/sau urină. Gamopatia monoclonală cu semnificație incertă [monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS)] este mult mai frecventă decât mielomul, afectând aproximativ 6% dintre persoanele cu vârsta peste 70 de ani; în general, MGUS se asociază cu: nivel al componentului M < 20 g/L, nivel seric scăzut de  $\beta_2$ -microglobuline, plasmocitoză medulară sub 10% și fără leziuni osoase. Riscul pe termen lung de progresie a MGUS la mielom este de aproximativ 25%.

### Stadializare

Stadiul bolii influențează supraviețuirea (Tabel 73-4).

### TRATAMENT

#### Mielom multiplu

Aproximativ 10% dintre pacienții cu mielom multiplu au o evoluție foarte lentă și nu necesită tratament până când nivelul paraproteinelor ajunge la 50 g/L sau boala progresează. Pacienții cu plasmocitom solitar și cei cu plasmocitom extramedular sunt de obicei tratați cu radioterapie locală. Terapia suportivă include tratamentul precoce al infecțiilor; controlul hipercalcemiei cu glucocorticoizi:

**TABELUL 73-4 SISTEMUL DE STADIALIZARE A MIELOMULUI****Sistemul de stadializare Durie-Salmon**

Stadiu	Criterii	Amploarea estimată a tumorii, $\times 10^{12}$ celule/m <sup>2</sup>
I	Toate criteriile următoare: 1. Hemoglobină $> 100$ g/L ( $> 10$ g/dL) 2. Calciu seric $< 3$ mmol/L ( $< 12$ mg/dL) 3. Radiografii osoase normale sau leziuni solitare 4. Producție scăzută de component M a. Nivelul IgG $< 50$ g/L ( $< 5$ g/dL) b. Nivelul IgA $< 30$ g/L ( $< 3$ g/dL) c. Lanțuri ușoare urinare $< 4$ g/24 h	$< 0,6$ (scăzut)
II	Fie I, fie III	0,6–1,20 (intermediar)
III	Una sau mai multe dintre următoarele: 1. Hemoglobină $< 85$ g/L ( $< 8,5$ g/dL) 2. Calciu seric $> 3$ mmol/L ( $> 12$ mg/dL) 3. Leziuni osoase litice grave 4. Producție mare de component M a. IgG $> 70$ g/L ( $> 7$ g/dL) b. IgA $> 50$ g/L ( $> 5$ g/dL) c. Lanțuri uriașe ușoare $> 12$ g/24 h	$> 1,20$ (crescut)

Nivel	Stadiu	Supraviețuire medie (luni)
<b>Subclasificare pe baza creatininei serice</b>		
A $< 177$ $\mu$ mol/L ( $< 2$ mg/dL)	IA	61
B $> 177$ $\mu$ mol/L ( $> 2$ mg/dL)	IIA, B	55
	IIIA	30
	IIIB	15
<b>Sistemul internațional de stadializare</b>		
$\beta_2$ M $< 3,5$ , alb $\geq 3,5$	I (28%)	62
$\beta_2$ M $< 3,5$ , alb $< 3,5$ or $\beta_2$ M = 3,5–5,5	II (39%)	44
$\beta_2$ M $> 5,5$	III (33%)	29

**Notă:**  $\beta_2$ M, microglobuline serice  $\beta_2$  în mg/L; alb, albumină serică în g/dL; (%) procentul de pacienți prezent la fiecare stadiu.



hidratare și natriureză; administrarea cronică de bifosfonați pentru a antagoniza distrugerea scheletului; profilaxia nefropatiei urice și a deshidratării.

Terapia care vizează tumora este de obicei paliativă. Tratamentul inițial este de obicei una dintre numeroasele abordări, fie terapie cu doze înalte, fie transplantul de celule stem autologe. Pentru candidații la transplant (se vor evita agenții alchilanți): talidomida 400 mg/zi p.o. sau 200 mg x 4/zi, plus dexametazonă 40 mg/zi, în zilele 1-4 ale fiecărei luni, cu sau fără bortezomib sau chimioterapie, de exemplu, doxorubicină lipozomală. În cazul pacienților la care nu este recomandat transplantul: melfalan 8 mg/m<sup>2</sup> p.o., 4-7 zile la fiecare 4-6 săptămâni, plus prednison. Aproximativ 60% dintre pacienți prezintă o ameliorare semnificativă a simptomatologiei plus un declin cu 75% al componentului M. De asemenea, bortezomibul pare să îmbunătățească rata de răspuns la melfalan. Abordările experimentale constând în doze mari de melfalan administrate secvențial plus două transplanturi succesive de celule stem autologe au condus la răspunsuri complete la aproximativ 50% dintre pacienții cu vârsta peste 65 de ani. Este necesară urmărirea pe termen lung pentru a vedea dacă perioada de supraviețuire se îmbunătățește. Pacienții tratați paliativ au în general o evoluție cronică 2-5 ani, urmată de o accelerare caracterizată prin infiltrație de organ cu celule mielomatoase și insuficiență medulară. Un tratament mai agresiv poate produce o supraviețuire medie de 6 ani. Noile abordări includ bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 4, 8 și 11 la fiecare trei săptămâni, adeseori în asociere cu dexometazonă, vincristină și/ sau doxorubicină lipozomală. De asemenea, lenalidomidul este activ și utilizat în special în tratamentul de menținere.

## ■ BOALA HODGKIN

În fiecare an sunt diagnosticate aproximativ 9000 de cazuri noi de boală Hodgkin (BH). BH este o afecțiune tumorală caracterizată prin prezența de celule Reed-Sternberg, celule aneuploide care de obicei exprimă antigenele CD15 și CD30, dar și alți markeri ai limfocitelor B și T. Majoritatea tumorilor sunt derivate din leucocitele B, genele imunoglobulinelor fiind rearanjate, dar nu exprimate. Cele mai multe celule dintr-un ganglion hipertrofiat sunt celule limfoide, plasmocite, monocite și eozinofile. Etiologia este necunoscută, dar incidența la gemeni identici este de 99 de ori mai mare față de concordanța așteptată, sugerând o susceptibilitate genetică. Distribuția subtipurilor histologice este: 75% scleroză nodulară, 20% celularitate mixtă, 5% cu predominanță limfocitară și cu depleție limfocitară.

### Manifestări clinice

De obicei pacientul se prezintă cu hipertrofie ganglionară asimptomatică sau cu adenopatie asociată cu febră, transpirații nocturne, scădere ponderală și, uneori, prurit. Adenopatia mediastinală (obișnuită în BH sclerozantă nodulară) determină tuse. Extensia bolii are tendința să se producă la grupurile ganglionare învecinate. Uneori simptomele de prezentare pot fi legate de obstrucția venei cave superioare sau de compresia măduvei spinării. Implicarea măduvei hematopoietice sau a ficatului este rară.

### Diagnostic diferențial

- Infecții: mononucleoză, sindroame virale, *Toxoplasma*, *Histoplasma*, tuberculoza primară.

- Alte malignități: în special cancerele de cap și de gât.
- Sarcoidoza – adenopatie mediastinală și hilară.

### Anomalii imunologice și hematologice

- Defecte ale imunității mediate celular (se mențin chiar după tratamentul eficient al limfomului); anergie cutanată; scăderea producției de anticorp împotriva antigenelor capsulare ale pneumococului și *Haemophilus*.
- Anemie; viteza de sedimentare a eritrocitelor crescută; reacție leucemoidă; eozinofilie; limfocitopenie; fibroză și granuloame la nivelul măduvei hematopoietice.

### Stadializare

Clasificarea Ann Arbor este descrisă în **Tabelul 73-5**. Boala este stadializată pe baza examenului fizic, a radiografiei toracice, a CT-ului toracoabdominal, a biopsiei de măduvă osoasă, a ecografiei și a limfangiogramelor. Laparotomia de stadializare se utilizează în special pentru a evalua splina, dacă pacientul prezintă boala în stadiu incipient și este luată în considerare radioterapia. Dacă pacientul primește chimioterapie, nu este necesară stadializarea patologică.

**TABELUL 73-5 STADIALIZAREA ANN ARBOR PENTRU BOALA HODGKIN**

Stadiu	Definiție
I	Implicarea unui singur grup ganglionar sau structură limfoidă (de exemplu, splină, timus, inel Waldeyer)
II	Implicare a două sau mai multe grupe ganglionare de aceeași parte a diafragmului (mediastinul este considerat localizare unică; ganglionii limfatici hilari trebuie considerați „lateralizați” și când sunt implicate ambele localizări, se consideră stadiul II)
III	Interesarea grupelor ganglionare sau a structurilor limfoide de ambele părți ale diafragmului
III <sub>1</sub>	Implicarea subdiafragmatică este limitată la splină, ganglionii din hilul splenic, ganglionii celiaci sau portali
III <sub>2</sub>	Interesarea subdiafragmatică include ganglionii paraaortici, iliaci sau mezenterici plus structurile din stadiul III <sub>1</sub>
IV	Interesarea țesuturilor extraganglionare, notate cu E Mai mult decât un depozit extraganglionar în orice localizare Orice interesare a ficatului sau a măduvei hematopoietice
A	Fără simptome generale
B	Scădere ponderală neexplicată cu > 10% în ultimele 6 luni care preced prima internare Febră neexplicată, persistentă sau recurentă > 38°C în lunile anterioare Transpirații nocturne abundente, recurente în lunile anterioare
E	Interesare localizată, solitară a țesutului extralimfatic, cu excepția ficatului sau a măduvei hematopoietice



## TRATAMENT

## Boala Hodgkin

Aproximativ 85% dintre pacienții cu boală Hodgkin se vindecă. Tratamentul trebuie efectuat de medici cu experiență în spitale cu facilități adecvate. Majoritatea pacienților sunt stadializați clinic și tratați cu chimioterapice singure sau beneficiază de tratamente combinate. În cazul bolii localizate, tratamentul recomandat este radioterapia. Pentru stadiul II de boală se recomandă fie două sau patru cicluri de ABVD plus radioterapia câmpului implicat sau Stanford V, un program combinat utilizând doze scăzute de chimioterapie. Pacienții cu stadiul III sau IV de boală primesc șase cicluri de chimioterapie combinată, de obicei ABVD. Pacienții cu BH în oricare dintre stadii, asociată cu masa mediastinală de mari dimensiuni (mai mare de o treime din cel mai mare diametru toracic) trebuie să primească tratament combinat MOPP/ABVD sau MOPP/ABV hibrid urmat de radioterapie „în manta”. (Radioterapia plus ABVD este o schemă de tratament prea toxică pentru plămâni). O tomografie cu emisie de pozitron, persistent pozitivă la mijlocul tratamentului, poate fi un indicator al riscului de recidivă, fiind necesară terapie adițională. Aproximativ 50% (sau mai mulți) dintre pacienții care nu se vindecă în urma tratamentului inițial pot fi salvați cu tratament cu doze înalte și transplant cu celule stem autologe. Medicamentul brentuximab vedotin, un medicament anti-CD30 este eficient la pacienții cu recidivă după transplant.

În urma monitorizării pe termen lung a devenit evident că mulți pacienți mor mai degrabă din cauza toxicității tardive a radioterapiei (infarct miocardic, accident vascular cerebral, cancere secundare) decât din cauza BH. Este posibilă evitarea expunerii la radiații prin utilizarea chimioterapiei atât în stadiile incipiente, cât și în cele tardive ale bolii.

Pentru mai multe informații, vezi Longo D. L.: Malignancies of Lymphoid Cells, cap. 110, p. 919; Munshi N. C. și colab.: Plasma Cell Disorders, cap. 111, p. 936 în HPIM-18.

## CAPITOLUL 74

## Cancere cutanate

## ■ MELANOMUL MALIGN

Este cel mai periculos tip de cancer cutanat; are potențial metastatic înalt; în caz de metastaze, prognosticul este nefavorabil.

## Incidență

În anul 2011 în SUA s-au diagnosticat 76 250 de noi cazuri de melanom, cauzând 9180 de decese.

## Factori de risc (Tabelul 74-1)

Ten deschis, expunere la soare, istoric familial de melanom, sindromul nervilor displazici (boală autozomal dominantă, cu nevi multipli cu aspect diferit și melanom cutanat, asociat cu deleție 9p) și prezența unui nev congenital gigantic. Persoanele de culoare au o incidență scăzută de apariție a melanomului.

**TABELUL 74-1 FACTORII ASOCIAȚI CU RISC CRESCUT DE MELANOM**

Nevi pe toată suprafața corporală (număr crescut = risc crescut)

Istoric familial sau personal

Nevi displazici

Piele/păr/ochi deschiși la culoare

Capacitate slabă de bronzare

Pistrui

Expunere la UV/arsuri solare

Mutații *CDKN2A*

Variante *MC1R*

**Profilaxie**

Evitarea expunerii la soare scade riscul de melanom. Ecranantele solare nu și-au demonstrat eficiența.

**Tipuri**

1. *Melanom cu extensie superficială*: cel mai frecvent; debutează cu o fază de creștere radială inițială înainte de invazie.
2. *Melanom malign de tip lentigo*: faza de creștere radială înainte de invazie este foarte lungă; lentigo malign (pata melanică Hutchinson) este leziunea precursoră mai frecventă la vârstnici și în zonele expuse la soare (în special, față).
3. *Melanom malign de tip lentiginos acral*: este mai frecvent la persoanele cu piele închisă la culoare; este localizat pe palme și plante, mucoase, subungbial, joncțiunile cutaneomucoase; este similar celui de tip lentigo malign, dar cu comportament biologic mai agresiv.
4. *Melanom malign nodular*: în general are un prognostic nefavorabil, din cauza creșterii invazive încă de la debut.

**Biologie**

Aproximativ 50% dintre melanoame sunt purtătoare ale unei mutații somatice în gena *BRAF*, adesea o substituție a valinei cu acidul glutamic la aminoacidul 600 (V600E). Mutația *N-ras* apare la aproximativ 20% dintre pacienți; numai câțiva dintre pacienți au mutații activatoare în *c-kit*. Aceste mutații sunt vizate de agenții terapeutici care par să aibă activitate antitumorală.

**Manifestări clinice**

În general sunt pigmenți (rareori amelanotici); culoarea leziunilor variază, cele mai frecvente fiind roșu, alb și/sau albastru, în plus față de maro și/sau negru. Se suspicionează melanomul în cazul unei leziuni cutanate cu diametrul > 6 mm, asimetrică, cu suprafață sau margini neregulate sau cu variații de culoare.


**Prognostic**

Prognosticul este bun în cazul leziunilor de dimensiuni mici fără evidența răspândirii metastatice; prognosticul este nefavorabil odată cu creșterea grosimii



leziunii sau în caz de extensie. În stadiul I și II (tumoră primară fără extensie) supraviețuirea la 5 ani este de 85%; în cazul tumorilor de stadiul III (tumoră cu ganglioni regionali palpabili), supraviețuirea la 5 ani este de 50% când este implicat un singur ganglion și de 15-20% când sunt interesați 4 sau mai mulți ganglioni. În stadiul IV (boala diseminată) supraviețuirea la 5 ani este < 5%.

## TRATAMENT Melanom malign



Diagnosticul precoce și excizia locală pentru afecțiunea localizată sunt esențiale; o limită de excizie de 1-2 cm este la fel de eficientă ca una de 4-5 cm și de obicei nu necesită grefă de piele. Disecția ganglionară regională electivă nu oferă niciun avantaj în supraviețuirea generală în comparație cu amânarea intervenției chirurgicale până la recidiva clinică. Pentru pacienții cu melanom stadiul II se poate îmbunătăți intervalul de supraviețuire cu terapie adjuvantă cu interferon –  $\alpha$ , 3 milioane de unități de trei ori pe săptămână, 12-18 luni. Într-un studiu, pacienții cu stadiul III de boală pot beneficia de tratament cu IFN, 20 de milioane de unități i.v. x 5, 4 săptămâni, 11 luni. Acest rezultat nu a fost confirmat de un al doilea studiu. Boala metastatică poate fi tratată cu chimio- sau imunoterapie. Vemurafenibul, 960 mg p.o. x 2/zi, induce răspuns la aproximativ 50% dintre pacienții cu mutații *BRAF*. Supraviețuirea medie este de aproximativ 16 luni. Ipilimumabul, un anticorp anti-CTLA4, prelungește supraviețuirea cu aproximativ 4 luni. Dacarbazina (250 mg/m<sup>2</sup>/zi i.v. x 5 q3w) plus tamoxifen (20 mg/m<sup>2</sup>/zi p.o.) pot induce un răspuns parțial la 25% dintre pacienți. IFN asociat cu interleukina 2 (IL-2) în dozele maxim tolerate determină răspunsuri parțiale la 15% dintre pacienți. Rareori apare remisie pe termen lung în cazul IL-2. Temozolomida este un medicament cu administrare per os, înrudit cu dacarbazina, care are oarecare activitate. Poate trece bariera hemato-encefalică, pătrunzând în sistemul nervos central și poate fi evaluat prin radioterapie pentru metastazele SNC. Nu există tratament curativ pentru boala metastatică. Vaccinurile și terapiile celulare adoptive sunt în curs de testare.

## ■ CARCINOMUL BAZOCELULAR (CBC)

Este cea mai comună formă de cancer cutanat; este localizat cel mai frecvent pe zonele expuse la soare, în special față.

### Factori de risc

Tenul de culoare deschisă, expunerea cronică la UV, expunerea la arsenic anorganic (de exemplu, soluție Fowler sau insecticide ca verdele de Paris) sau la radiații ionizante.

### Profilaxie

Evitarea expunerii la soare și utilizarea de ecranante solare scad riscul.

### Tipuri

Există cinci tipuri: noduloulcerativ (cel mai frecvent), superficial (se poate confunda cu eczema), pigmentat (poate fi interpretat eronat ca melanom malign), morfeiform (asemănător plăcii asociat cu telangiectazia – cel keratotic este mai agresiv) și keratotic (carcinom scuamocelular).

### Manifestări clinice

Aspectul clasic este asemănător unei perle cu margini laminate și telangiectazii pe suprafață.

**TRATAMENT****Carcinom bazocelular**

Îndepărtare locală cu electrodesicație și chiuretaj, excizie, criochirurgie sau radioterapie; metastazele sunt rare, dar se pot extinde local. Extrem de rar cauzează decesul pacientului. Boala locală avansată sau cea metastatică răspund la vismodegib, un inhibitor al căii „hedgehog”, adeseori activată în acest țesut.

**■ CARCINOMUL SCUAMOCELULAR (CSC)**

Este mai rar decât CBC, dar este mai predispus la metastaze.

**Factori de risc**

Ten deschis la culoare, expunerea cronică la UV, arsuri sau alte cicatrici în antecedente, expunerea la arsenic anorganic sau la radiații ionizante.

**Tipuri**

Cel mai frecvent apare ca un nodul ulcerat sau eroziune superficială la nivel cutanat. Variantele sunt:

1. *Boala Brown*: placă sau pată eritematoasă, adesea cu o crustă; este noninvasivă și implică doar epidermul sau apendicele epidermice (CSC in situ).
2. *Carcinom cicatriceal*: este sugerat de modificarea bruscă a unei cicatrici anterioare stabile, în special dacă apar ulceratii sau un nodul.
3. *Carcinomul verucos* – cel mai frecvent apare pe plantă; are grad scăzut de metastazare, dar poate fi confundat cu o verucă comună.

**Prezentare clinică**

CSC se prezintă ca o papulă hiperkeratozică, nodul sau eroziune; nodulul se poate ulcera.

**TRATAMENT****Carcinomul scuamocelular**

Modalitățile de tratament utilizate sunt reprezentate de excizie locală și chirurgie micrografică Mohs; radioterapia se aplică doar în anumite cazuri. Metastazele sunt tratate cu radioterapie sau în combinație cu terapie biologică; acidul 13-*cis*-retinoic 1 mg/zi p.o. plus IFN 3 milioane de unități pe zi s.c. pot produce un răspuns la majoritatea pacienților.

**Prognostic**

Prognosticul este favorabil dacă CSC este secundar expunerii la UV și mai puțin favorabil dacă apare în zonele protejate de soare sau asociat cu radiații ionizante.

**Profilaxia cancerului cutanat**

Majoritatea cancerelor cutanate sunt asociate cu expunerea la radiații solare. Trebuie încurajată evitarea expunerii la soare și utilizarea formelor de protecție solară.

Pentru mai multe informații, vezi Urba W. J. și colab.: Cancer of the Skin, cap. 87, p. 723, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 75

### Cancerale capului și ale gâtului

Carcinoamele epiteliale ale capului și ale gâtului au originea în suprafețele mucoase de la aceste niveluri (sinusuri, cavitatea bucală, nazofaringe, orofaringe, hipofaringe și laringe). De obicei, aceste tumori sunt de origine scuamoasă. Cancerul tiroidian este descris în [Cap. 181](#).

#### INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Aproximativ 52 000 de noi cazuri de astfel de cancer sunt diagnosticate anual în SUA, iar numărul deceselor este 12 000. În SUA, localizările cele mai frecvente sunt cavitatea bucală, orofaringele și laringele; în zona Mării Mediterane și Orientul Îndepărtat, cea mai frecventă localizare este nazofaringele. Factorii de risc sunt fumatul (inclusiv consumul de tutun fără fum) și consumul de alcool. Papillomavirusul uman (de obicei, tipurile 16 și 18) se asociază cu unele dintre aceste cancer.

#### FIZIOPATOLOGIE

Cancerul nazofaringian întâlnit în țările din Orientul Îndepărtat are histologie diferită, fiind un carcinom nediferențiat nekeratinizat, care conține limfocite infiltrative (*limfoepiteliom*) și etiologie distinctă (virusul Epstein-Barr). Carcinoamele scuamoase ale capului și ale gâtului se pot dezvolta din leziuni premaligne (eritroplazie, leucoplazie), iar gradul de diferențiere histologică influențează prognosticul. De obicei, pacienții cu cancer de cap sau de gât care supraviețuiesc vor dezvolta un cancer secundar al capului, al gâtului, pulmonar sau al esofagului, reflectând probabil expunerea mucoasei aerodigestive superioare la stimuli carcinogenici similari.

#### MODIFICĂRI GENETICE

Au fost identificate deleții cromozomiale și mutații în cromozomii 3p, 9p, 17p și 13q; de asemenea, au fost raportate mutații în p53. Ciclina D1 poate fi superexprimată, ca și receptorul factorului de creștere epidermală.

#### MANIFESTĂRI CLINICE

Majoritatea cancerelor de cap și de gât apar după vârsta de 50 de ani. Manifestările variază în funcție de locul de origine a tumorii. Cancerul nazofaringian nu produce de obicei simptome decât tardiv în evoluție, când apar otita medie seroasă unilaterală, obstrucție nazală sau epistaxis. Carcinomul cavității bucale se prezintă ca o ulcerăție nevindecabilă, uneori dureroasă. Tumorile orofaringiene au tipic debut tardiv, cu dureri de gât sau otalgii. Disfonia poate fi un simptom precoce al cancerului laringian. Rareori, pacientul se prezintă cu ganglioni limfatici cervicali sau supraclaviculari măriți, duri și nedureroși. Stadializarea se bazează pe dimensiunile tumorii primare și implicarea ganglionilor limfatici. Metastazele la distanță apar la < 10% dintre pacienți.

#### TRATAMENT

#### Cancerale capului și ale gâtului

În general, pacienții cu cancer al capului sau al gâtului pot fi împărțiți în trei grupuri clinice: cei cu boală localizată, cei cu boală avansată local sau

regional și cei cu recurență sau boală metastatică. Boala localizată apare la aproximativ o treime dintre pacienți și se tratează, cu intenție curativă, chirurgical sau prin iradiere. Radioterapia este preferată în cancerul laringian localizat pentru a ne conserva funcția organului; chirurgia este preferată în leziunile cavității orale. Supraviețuirea la 5 ani este 60-90%, recurențele apărând mai frecvent în primii doi ani. *Boala avansată local* este cea mai comună prezentare (> 50%). Tratamentul combinat, utilizându-se chimioterapie de inducție, apoi intervenție chirurgicală urmate de chimio- și radioterapie concomitent, este cel mai eficient. Utilizarea a trei cicluri de cisplatin ( $75 \text{ mg/m}^2$  i.v. în ziua 1) și docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$  i.v. în ziua 1) plus 5-fluoruracil (5FU) [ $750 \text{ (mg/m}^2\text{)}/\text{zi}$  în perfuzie continuă, 96-120 de ore] înainte sau în timpul radioterapiei este mai eficientă decât chirurgie plus radioterapie; supraviețuirea la 5 ani este 34-50%. Cetuximabul asociat cu radioterapia poate fi mai eficient decât radioterapia singură. Frecvent, pacienții cu cancer al capului sau al gâtului sunt subnutriți și prezintă afecțiuni intercurrente. Pacienții cu *afecțiune recurentă sau boală metastatică* (aproximativ 10% dintre pacienți) sunt tratați, cu intenție paliativă, cu cisplatin plus 5FU sau paclitaxel ( $200\text{-}250 \text{ mg/m}^2$  cu suport de factor stimulator al coloniilor de granulocite). Se poate folosi și medicația limitată la un singur agent terapeutic (un taxan, metotrexat, cisplatin sau carboplatin. Ratele de responsivitate ajung de obicei la 30-50%, iar timpul mediu de supraviețuire este de 3 luni.

#### ■ PROFILAXIE

Cea mai importantă intervenție este convingerea pacientului să stopeze fumatul. Supraviețuirea pe termen lung este semnificativ mai bună la cei care nu mai fumează. Chimioprevenția cu acid *cis*-retinoic [3 luni –  $1,5 \text{ (mg/kg)}/\text{zi}$ , urmate 9 luni –  $0,5 \text{ (mg/kg)}/\text{zi}$  p.o.] poate determina regresia leucoplaziei, dar nu are efect asupra dezvoltării cancerului.

Pentru mai multe informații, vezi Vokes E. E.: Head and Neck Cancer, cap. 88, p. 733 în HPIM-18.

## CAPITOLUL 76

### Neoplasmul pulmonar

#### ■ INCIDENȚĂ

În anul 2012 în SUA neoplasmul pulmonar a fost diagnosticat la 116 470 de bărbați și 109 690 de femei; 86% dintre pacienți decedază în cinci ani. Cancerul pulmonar, cauza principală de deces prin cancer, este responsabil de 28% dintre toate decesele cauzate de cancer la bărbați și 26% la femei. Incidența de vârstă a neoplasmului este atinsă la vârste cuprinse între 55 și 65 de ani și este în scădere la bărbați și în creștere la femei.

#### ■ CLASIFICARE HISTOLOGICĂ

Există patru tipuri majore de cancere pulmonare primare, care reprezintă 88% dintre toate cancerele pulmonare: epidermoid (scuamos) – 29%; adenocarcinom



(inclusiv bronhioalveolar) – 35%; carcinomul cu celule mari – 9%; și carcinomul cu celule mici (denumit și carcinomul cu celule în bob de ovăz) – 18%. Clasa histologică (carcinom cu celule mici versus carcinom cu alte varietăți celulare) este factorul major în alegerea abordării terapeutice. Carcinomul cu celule mici este de obicei metastazat la prezentare, în timp ce alte tipuri de carcinoame sunt localizate. În mod tipic, carcinomul epidermoid și cel cu celule mici se prezintă ca mase centrale, în timp ce adenocarcinomul și cel cu celule mari apar ca mase sau noduli periferici. La 20-30% dintre pacienți, cancerul epidermoid și cel cu celule mari cavitează.

### ■ ETIOLOGIE

Majoritatea cancerelor pulmonare sunt cauzate de utilizarea tutunului, în mod particular fumatul de țigarete. Celulele tumorale pot avea peste 10 leziuni genetice dobândite, în special mutații punctiforme în oncogenele *ras*; amplificare, rearanjare sau activare transcripțională a organelor din familia *myc*; supraexpresia *bcl-2*, *Her2/reu* și a telomerasei; și deleții ale cromozomilor 1p, 1q, 3p12-13, 3p14 (regiunea genei FHIT), 3p21, 3p24-25, 3q, 5q, 9p (inhibitorii kinazei ciclin-dependenți p16 și p15), 11p13, 11p15, 13q14 (gena *rb*), 16q și 17p13 (gena *p53*). Pierderea alelelor 3p și 9p reprezintă cele mai timpurii evenimente, chiar și în epiteliul bronșic hiperplazic; anomaliile p53 și mutațiile *ras* sunt găsite de regulă doar în cancerul invaziv. Un mic, dar semnificativ subgrup de pacienți cu adenocarcinom prezintă mutații activatoare în gena pentru receptorul EGF sau evenimente de fuziune activatoare în genele *alk* sau *ros*.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Doar 5-15% dintre pacienți sunt detectați în perioada asimptomatică. Tumorile endobronșice centrale cauzează tuse, hemoptizie, wheezing, stridor, dispnee, pneumonită; cele periferice cauzează durere, dispnee, simptome date de abcesul pulmonar rezultat în urma cavității tumorii. Metastazarea unui cancer pulmonar primar poate cauza obstrucție traheală, disfagie, răgușeală, sindrom Horner. Alte probleme ale extinderii regionale a tumorii includ sindromul de venă cavă superioară, pleurezie, insuficiență respiratorie. Boala metastatică extratoracică afectează 50% dintre pacienții cu cancer epidermoid, 80% dintre cei cu adenocarcinom și carcinom cu celule mari și > 95% dintre cei cu carcinom cu celule mici. Problemele clinice sunt legate de metastazele cerebrale, fracturile patologice, metastazele hepatice și compresia măduvei spinării. Sindroamele paraneoplazice pot fi elementul inițial sau primul semn de recidivă (Cap. 83). Simptomele sistemice apar la 30% dintre pacienți și includ: febră, scădere ponderală, anorexie. Sindroamele endocrine apar la 12% dintre pacienți și includ: hipercalcemia (carcinom epidermoid), sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (carcinomul cu celule mici), ginecomastie (carcinomul cu celule mari). Sindroamele țesutului conjunctiv-osos includ: hipocratismul digital la 30% dintre pacienți (mai frecvent în carcinomul cu celule mici) și osteoartropatia pulmonară hipertrofică la 1-10% dintre pacienți (mai frecventă în adenocarcinom) cu hipocratism, durere și tumefacție.

### ■ STADIALIZARE (VEZI TABELUL 76-1)

Stadializarea cancerului pulmonar are două etape: (1) determinarea localizării (stadializare anatomică) și (2) evaluarea capacității pacientului de a suporta diverse tratamente antitumorale (stadializare fiziologică). Cancerul tumoral cu alte tipuri de celule decât mici se clasifică după sistemul internațional de stadializare TNM (ISS). Diferitele categorii de T (dimensiunile tumorii), N (interesarea ganglionilor regionali) și M (prezența sau absența metastazelor la distanță) sunt combinate pentru a defini diferitele stadii ale bolii. Cancerul pulmonar cu celule

**TABELUL 76-1** SISTEMUL INTERNAȚIONAL DE STADIALIZARE TNM (TUMORĂ, GANGLION, METASTAZĂ) PENTRU CANCERUL PULMONAR

Comparația dintre perioada de supraviețuire în funcție de stadiul TNM edițiile a VI-a și a VII-a

Stadiul	TNM ediția a VI-a	TNM ediția a VII-a	Supraviețuire la 5 ani, %
IA	T1N0M0	T1a – T1bN0M0	73
IB	T2N0M0	T2aN0M0	58
IIA	T1N1M0	T1a – T2aN1M0 sau T2bN0M0	46
IIB	T2N1M0 sau T3N0M0	T2bN1M0 sau T3N0M0	36
IIIA	T3N1M0 sau T1-3N2M0	T1a – T3N2M0 sau T3N1M0 sau T4N0-1M0	24
IIIB	Oricare T N3M0 T4 Oricare N M0	T4N2M0 sau T1a – T4N3M0	9
IV	Oricare T Oricare N M1	Oricare T oricare N M1a sau M1b	13

Ediția a VI-a		Ediția a VII-a
<b>Tumora (T)</b>		
T1	Tumoră cu diametrul $\leq 3$ cm, fără invazie, proximal de bronhia lombară	Tumoră cu diametrul $\leq 3$ cm, înconjurată de parenchimul pulmonar sau pleura viscerală fără invazie, proximal de bronhia lombară
T1a		Tumoră cu diametrul $\leq 2$ cm
T1b		Tumoră cu diametrul $> 2$ cm dar $\leq 3$ cm
T2	Tumoră cu diametrul $> 3$ cm sau tumoră de orice dimensiune cu una dintre trăsături: invadează pleura viscerală  este asociată cu atelectazie, dar cuprinde întregul plămân  extindere proximală la cel puțin 2 cm de carenă	Tumoră $> 3$ cm dar $\leq 7$ cm în diametru, cu oricare dintre trăsăturile: Invadează bronhia principală la $\geq 2$ cm de carenă Invadează pleura viscerală  Este asociată cu atelectazie sau pneumonită obstructivă, care se extinde până în regiunea hilară, dar nu cuprinde întregul plămân
T2a		Tumoră $> 3$ cm dar $\leq 5$ cm în diametru
T2b		Tumoră $> 5$ cm dar $\leq 7$ cm în diametru

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 76-1** SISTEMUL INTERNAȚIONAL DE STADIALIZARE TNM (TUMORĂ, GANGLION, METASTAZĂ) PENTRU CANCERUL PULMONAR (CONTINUARE)

Ediția a VI-a		Ediția a VII-a
<b>Tumora (T)</b>		
T3	Tumoră de orice mărime care invadează una dintre următoarele structuri: peretele toracic, diafragul, pleura mediastinală, pericardul parietal	Tumoră > 7 cm sau care invadează direct una dintre următoarele structuri: peretele toracic (inclusiv tumorile de sulcus superior), nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul posterior
	Tumoră < 2 cm distal de carenă	Tumoră < 2 cm distal de carenă, dar fără invazia acesteia Tumoră asociată cu atelectazie sau pneumonie obstructivă a întregul plămân Noduli tumorali separați în același lob
T4	Tumoră de orice dimensiuni care invadează una dintre următoarele structuri: mediastinul, inima sau marile vase, traheea, esofagul, corpii vertebrali; carena	Tumoră de orice dimensiuni care invadează una dintre următoarele structuri: mediastinul, inima sau marile vase, traheea, nervul laringian recurent, esofagul, corpii vertebrali; carena
	Tumoră cu pleurezie malignă sau pericardită Noduli tumorali separați în același lob	Nodul/noduli tumorali separați în lobi pulmonari ipsilaterali
<b>Ganglioni limfatici (N)</b>		
N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastaze în ganglionii limfatici peribronhici ipsilaterali și/sau hilari	Metastaze în ganglionii limfatici peribronhici ipsilaterali și în ganglionii intrapulmonari, inclusiv invazia prin extensie directă a tumorii primare
N2	Metastaze în ganglionii mediastinali ipsilaterali și/sau subcarenali	Metastaze în ganglionii limfatici mediastinali ipsilaterali și/sau subcarenali
N3	Metastaze în ganglionii mediastinali controlaterali, hilari controlaterali, ipsilaterali sau controlaterali scalenici, sau supraclaviculari	Metastaze în ganglionii limfatici mediastinali controlaterali, hilari controlaterali, ipsilaterali sau controlaterali scalenici, sau supraclaviculari

**TABELUL 76-1** SISTEMUL INTERNAȚIONAL DE STADIALIZARE TNM (TUMORĂ, GANGLION, METASTAZĂ) PENTRU CANCERUL PULMONAR (CONTINUARE)

Ediția a VI-a		Ediția a VII-a
<b>M (metastaze)</b>		
M0	Metastaze la distanță absente	Metastaze la distanță absente
M1	Metastaze la distanță prezente (inclusiv noduli tumorali separați în lobi diferiți față de tumora primară)	Metastaze la distanță prezente
M1a		Noduli tumorali separați într-un lob controlateral Tumora cu noduli pleurali sau pleurezie malignă sau pericardită
M1b		Metastaze la distanță

\* Supraviețuire conform ediției a VII-a

**Sursă:** partea inferioară a tabelului a fost reprodusă cu acordul P. Goldstraw și colab.: J Thorac Oncol 2:706, 2007.

mici se clasifică după un sistem cu două stadii: boală în stadiu limitat – implică un singur hemitorace și ganglioni limfatici regionali – și boală extinsă – se referă la fazele care depășesc aceste limite. Procedurile generale de stadializare includ examinarea atentă a urechilor, nasului și a faringo-laringelui; radiografie toracică; CT toracic și abdominal și tomografie cu emisie de pozitron. CT poate evidenția implicarea ganglionilor limfatici mediastinali și extensia pleurală în cazul cancerului pulmonar cu alte tipuri de celule decât mici, dar evaluarea definitivă a extinderii mediastinale necesită examinare histologică. Scanarea de rutină cu radionuclizi se face la pacienții asimptomatici. La pacienții cu o leziune tumorală vizibilă pe radiografia toracică și care nu au o evidentă contraindicație chirurgicală trebuie investigat mediastinul. Contraindicațiile majore ale intervenției chirurgicale curative includ: metastazele extratoracice, sindromul de venă cavă superioară, paralizia de corzi vocale și nerv frenic, pleurezie malignă, metastaze în plămânul controlateral și diagnostic histologic de neoplasm pulmonar cu celule mici.

#### TRATAMENT Neoplasmul pulmonar (Vezi Tabelul 76-2)

1. Intervenție chirurgicală la pacienții cu boală localizată și cu cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici; cu toate acestea, majoritatea pacienților supuși inițial rezecției pulmonare curative vor deceda prin boală metastatică. Chimioterapia adjuvantă [cisplatin, 4 cicluri a 100 mg/m<sup>2</sup> plus un al doilea agent activ (etoposid, vinblastin, vinorelbin, vindesin, un taxan)] la pacienții cu rezecție totală pentru neoplasm IIA și IIB crește modest perioada de supraviețuire.
2. Nodul pulmonar solitar: factorii care sugerează rezecția includ: fumatul, vârsta ≥ 35 de ani, tumora relativ mare (> 2 cm), lipsa calcificărilor, simptome toracice și creșterea dimensiunilor tumorii în comparație cu radiografia anterioară. Vezi Fig. 76-1.



**TABELUL 76-2 REZUMATUL ABORDĂRII TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU CANCER PULMONAR****Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici**

Stadiile IA, IB, IIA, IIB și unii în IIIA

Rezecție chirurgicală pentru stadiile IA, IB, IIA și IIB

Rezecție chirurgicală cu disecție completă a ganglionilor mediastinali și luarea în considerare a terapiei neadjuvante pentru stadiul IIIA cu „interesare minimă N2” (descoperită la toracotomie sau mediastinoscopie)

Se ia în considerare RT postoperatorie la pacienții descoperiți cu N2.

Stadiul IB: discutarea raportului riscuri/beneficii ale chimioterapiei adjuvante; nu se administrează de rutină.

Stadiul II: chimioterapie adjuvantă.

RT cu potențial curativ pentru pacienții „inoperabili”

Stadiul IIIA cu tipuri selectate de tumori T3:

Tumori cu invazia peretelui toracic: rezecție în bloc a tumorii împreună cu peretele toracic interesat și luarea în considerare a RT postoperatorii.

Tumori de șanț superior (Pancoast) (T3): RT preoperatorie (30-45 Gy) și chimioterapie, urmate de rezecție în bloc a plămânului interesat și a peretelui toracic cu RT postoperatorie

Interesarea căilor aeriene proximale (< 2 cm de carenă), fără ganglionii mediastinali: rezecție tip manșon dacă este posibilă, păstrând țesutul pulmonar distal normal sau pneumectomie.

Stadiul IIIA „boală avansată voluminoasă, N2 evidentă clinic” (descoperită preoperator) și stadiul III B care poate fi inclus într-un câmp de radioterapie.

RT + chimioterapie cu potențial curativ dacă starea generală este acceptabilă; altfel, chimioterapie secvențională urmată de RT sau RT singură

Stadiul IIIB cu invazie carenală (T4), dar fără interesare N2.

Se ia în considerare pneumectomia – cu rezecție traheală în manșon cu reanastomoză directă la bronhia principală controlaterală.

Stadiul IV și IIIB mai avansat:

RT la sediile simptomatice

Chimioterapie pentru pacienții tratați în ambulator; se iau în considerare chimioterapie și bevacizumab pentru anumiți pacienți

Drenaj pleural pentru revărsatele pleurale maligne mari

Se ia în considerare rezecția tumorii primare și a metastazelor pentru metastaze izolate în creier și suprarenale

**Cancerul pulmonar cu celule mici**

Stadiu limitat (stare generală bună): chimioterapie combinată + RT toracică

Stadiu avansat (stare generală bună): chimioterapie combinată

Tumori complet responsive (toate stadiile): se ia în considerare RT cranială profilactică

Pacienții cu stare generală alterată (toate stadiile):

chimioterapie combinată cu doze modificate

RT paliativă

**TABELUL 76-2 REZUMATUL ABORDĂRII TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU CANCER PULMONAR (CONTINUARE)****Cancer bronhioalveolar sau adenocarcinom cu mutații în receptorul EGF sau rearanjamente ALK**

Gefitinib sau erlotinib, inhibitori ai kinazei receptorului EGF

Crizotinib, un inhibitor alk

**Toți pacienții**

RT pentru metastazele cerebrale, compresia măduvei spinării, leziuni osoase litice pe oasele de susținere, leziuni locale simptomatice (paralizii de nervi, obstrucția căilor aeriene, hemoptizii, obstrucția venelor mari din torace în cancerul pulmonar cu alte celule decât cele mici și în cancerul pulmonar cu celule mici care nu răspund la chimioterapie)

Diagnosticul și tratamentul adecvate celorlalte probleme medicale și tratamentul de susținere în timpul chimioterapiei.

Încurajarea de a opri fumatul.

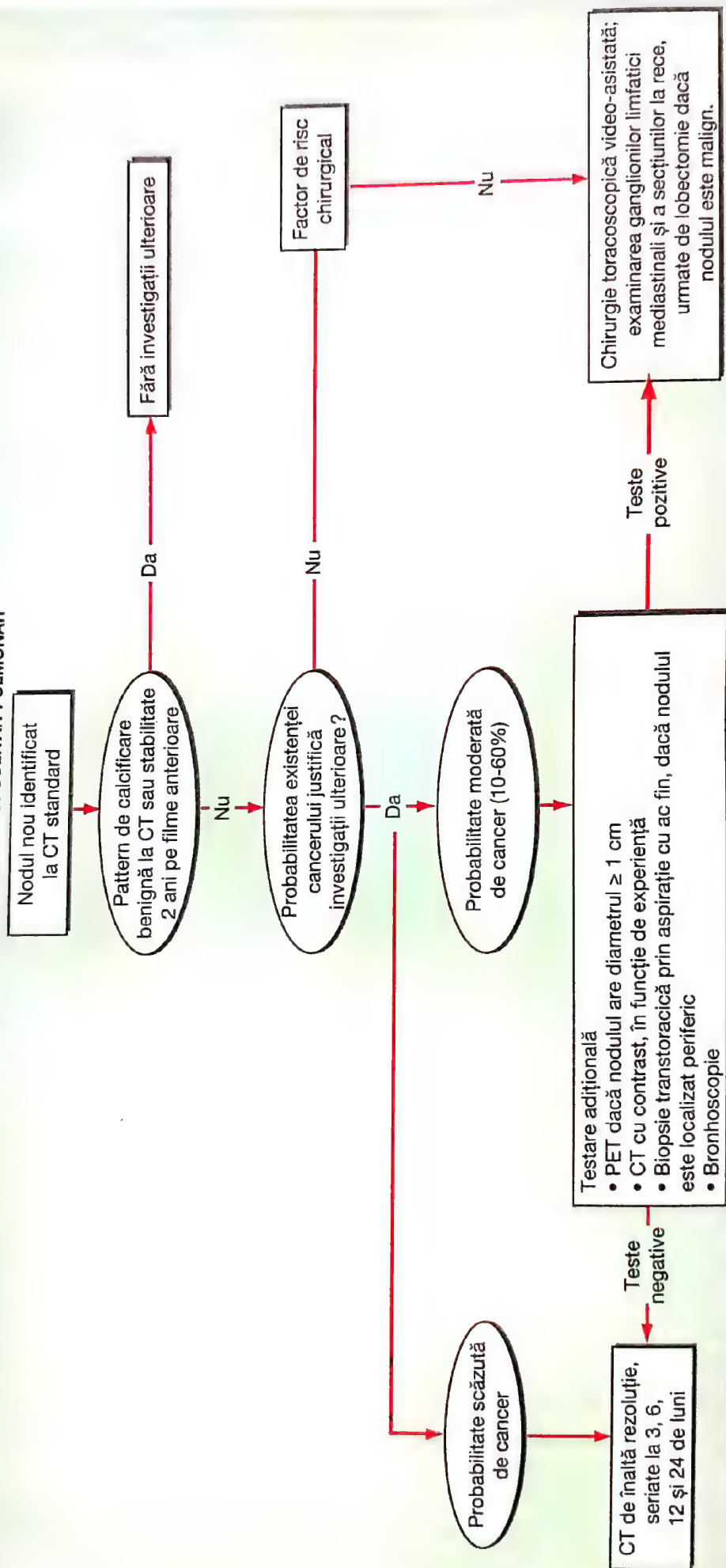
Includerea în studii experimentale clinice pe criterii de eligibilitate

**Abrevieri:** EGF, factor de creștere epidermală; RT, radioterapie

3. În cazul cancerului cu alte tipuri de celule decât cele mici în stadiul II ne-rezecabil, combinația radioterapie toracică plus chimioterapie pe bază de cisplatin reduce mortalitatea la un an cu aproximativ 25%.
4. Pentru cancerul cu alte tipuri de celule decât cele mici inoperabil, boală metastatică sau refuzul intervenției chirurgicale: se ia în considerare radioterapia; adăugarea de cisplatin/taxan poate reduce riscul de deces la 2 ani cu 13% și îmbunătățește calitatea vieții. Medicamentul pemetrexed este activ la pacienții cu boală progresivă.
5. Cancerul pulmonar cu celule mici: chimioterapia combinată reprezintă modalitatea standard de tratament; răspunsul după 6-12 săptămâni determină supraviețuirea pe termen mediu și lung.
6. Adăugarea radioterapiei la chimioterapie în cancerul pulmonar cu celule mici în stadiu limitat poate crește supraviețuirea la 5 ani cu 11-20%.
7. Iradierea craniană profilactică în cancerul pulmonar cu celule mici în stadiu limitat îmbunătățește supraviețuirea la 5 ani cu încă 5%.
8. Obliterarea tumorii cu laser pe cale bronhoscopică în prezența unei obstrucții bronșice.
9. Radioterapie pentru metastazele cerebrale, compresia măduvei spinării, mase tumorale simptomatice, leziuni osoase.
10. Încurajarea renunțării la fumat.
11. Pacienții cu adenocarcinom (3% dintre toți pacienții cu cancer pulmonar): 7% dintre aceștia au mutații activatoare în receptorul factorului de creștere epidermală (EGF). Adesea, acești pacienți răspund la gefitinib sau erlotinib, inhibitori ai receptorului EGF. Aproximativ 5% dintre pacienți prezintă rearanjamente activatoare ale genei *alk* și pot răspunde la crizotinib.



### ABORDAREA NODULUI SOLITAR PULMONAR



**FIGURA 76-1** Abordarea nodulului solitar pulmonar.

## ■ PROGNOSTIC

La momentul diagnosticului doar 20% dintre pacienți au boală localizată. Supraviețuirea la 5 ani este de 30% la bărbați și 50% la femei cu boală localizată și de 5% pentru pacienții cu boală avansată.

## ■ SCREENING

Studiul Institutului Național al Cancerului din SUA de depistare a cancerului de plămâni la pacienții cu risc (vârsta 55-74 de ani, cu istoric de fumat – 30 + pachete-an) prin scanare CT helicoidală cu doze mici a redus mortalitatea prin cancer pulmonar cu 20%, dar a avut doar un mic efect pentru mortalitatea generală.

Pentru mai multe informații, vezi Horn L., Pao W., Johnson D. H.: Neoplasms of the Lung, cap. 89, p. 737, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 77

## Cancerul mamar

## ■ INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Cancerul de sân este forma cea mai comună de cancer la femei. În 2012, numai în SUA au fost diagnosticate 229 060 de cazuri noi de cancer de sân, cu 40 000 de decese. La bărbați, cancerul de sân este rar, raportul F:B fiind de 150:1. Cancerul de sân este o afecțiune hormono-dependentă. Femeile cu menarhă instalată tardiv, cu menopauză timpurie și cele care duc o sarcină la termen în jurul vârstei de 18 ani au un risc semnificativ redus pentru această afecțiune. O femeie americană are o șansă din nouă de a face cancer de sân. Grăsimile din dietă reprezintă un factor de risc controversat. Anticoncepționalele orale cresc puțin sau deloc riscul de cancer de sân și scad riscul de cancer endometrial și ovarian. Întreruperea voluntară a sarcinii nu crește riscul. Terapia de substituție hormonală cu estrogeni poate crește ușor riscul de cancer mamar, dar efectele benefice ale estrogenului asupra calității vieții, asupra densității minerale osoase și asupra scăderii riscului de cancer colorectal par să fie depășite oarecum de efectele negative cardiace și trombotice. Femeile care au fost expuse înainte de 30 de ani la radiații au un risc crescut de a face cancer de sân. Riscul de cancer de sân este crescut când o soră sau mama au de asemenea cancer de sân.

## ■ GENETICĂ

Aproximativ 8-10% dintre cancerele de sân sunt familiale. Mutații ale genei *BRCA-1* apar în 5% dintre cazuri. *BRCA-1* se localizează pe cromozomul 17q21 și pare să fie implicată în replicarea ADN-ului. Femeile evreice Ashkenazi au 1% șanse să aibă o mutație comună (deleția adeninei și a guaninei la poziția 185). Sindromul *BRCA-1* include: un risc crescut de cancer ovarian la femei și de cancer de prostată la bărbați. Gena *BRCA-2* localizată pe cromozomul 11 apare în 2-3% dintre cazurile de cancer de sân. Mutațiile sunt asociate cu risc crescut de cancer de sân la femei și la bărbați. Mutațiile liniei germinative în *hCHK2* și *PTEN* au fost semnalate în unele cancere de sân familiale. Cancerele de sân



sporadice pot avea multe alterări genetice, inclusiv supraexpresia *HER2/neu* în 25% dintre cazuri, mutații ale p53 în 40% dintre cazuri și pierderea heterozigității la nivelul altor boli.

#### ■ DIAGNOSTIC

Cancerul de sân este diagnosticat de obicei prin biopsia nodulului detectat la palpare sau pe mamogramă. Femeile trebuie încurajate să-și examineze singure sânii lunar. La femeile în menopauză, leziunile echivoce sau cele care nu sunt suspectate la examenul fizic (mici) trebuie reexamineate la 2-4 săptămâni (Fig. 77-1). Un nodul mare la o femeie în postmenopauză sau un nodul mare care persistă tot timpul ciclului menstrual la o femeie în premenopauză trebuie aspirat printr-un ac fin de biopsie. Dacă se aspiră lichid care nu conține sânge (este vorba de un chist), leziunea se vindecă definitiv și pacienta continuă screeningul de rutină. Dacă aspirația arată mase reziduale sau lichid sangvinolent, pacienta trebuie să facă o mamogramă și o biopsie excizională. Mamografia de screening efectuată anual începând cu vârsta de 50 de ani a redus semnificativ mortalitatea prin cancer mamar. Controversa cu privire la efectuarea mamografiei de screening începând cu vârsta de 40 de ani se referă la următoarele fapte: (1) boala este mult mai rară la grupa de vârstă 40-49 de ani și în general screeningul are succes mai mic în cazul problemelor mai rare; (2) prelucrarea

#### ALGORITM PENTRU PALPAREA UNEI FORMAȚIUNI MAMARE

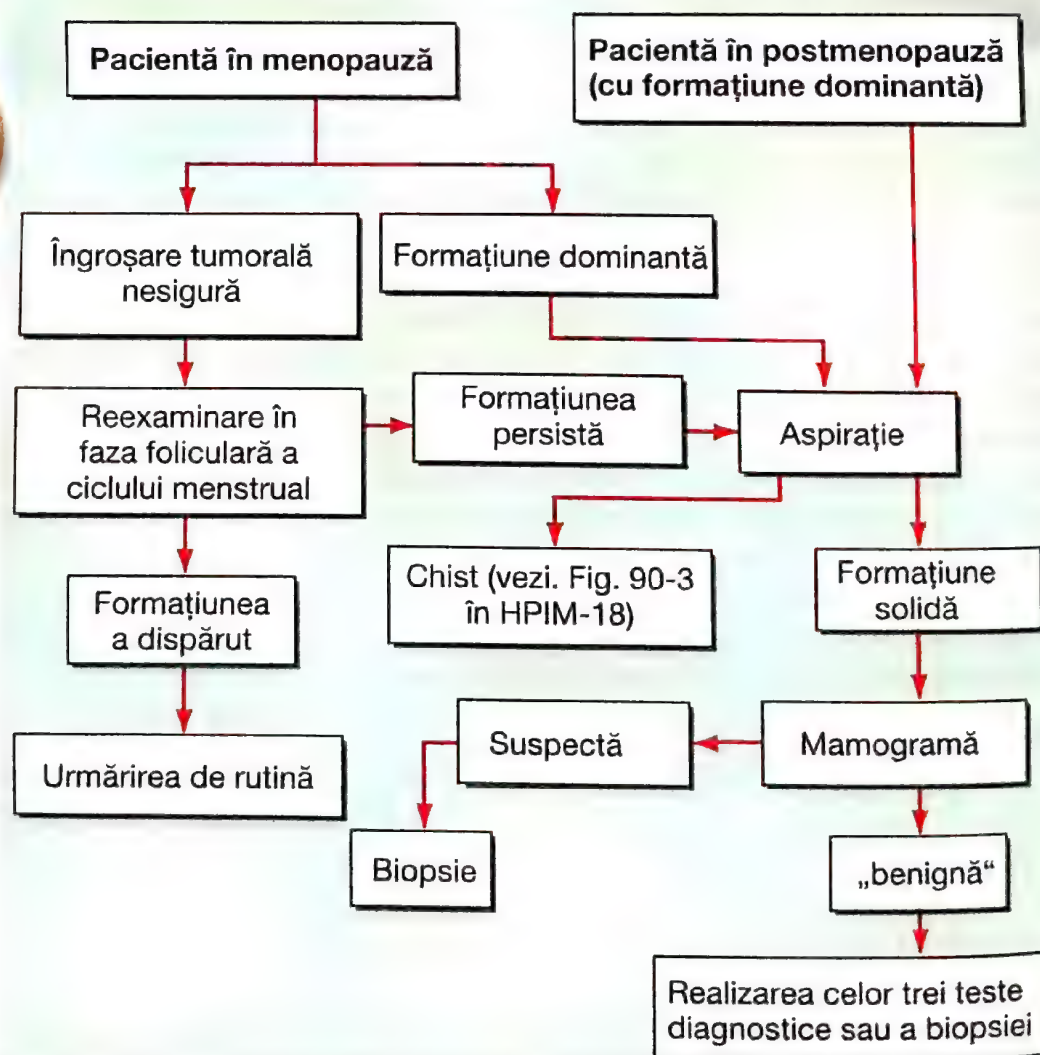


FIGURA 77-1 Abordarea unei formațiuni mamare palpabile.

anomaliilor mamografice la grupul de vârstă 40-49 de ani diagnostichează mai rar cancerul; și (3) aproximativ 50% dintre femeile care au fost examinate anual prin mamografie, cu vârsta între 40-49 de ani, au prezentat o anomalie la un moment dat, care a necesitat o procedură diagnostică (de obicei, biopsie), dar foarte puține evaluări descoperă cancerul. Cu toate acestea mulți specialiști cred în valoarea mamografiei de screening începând cu vârsta de 40 de ani. După 13-15 ani de urmărire, femeile care au început examenul de screening mamar la 40 de ani au un mic beneficiu în ce privește supraviețuirea. Femeile cu cancer de sân familial au adesea mamograme fals-negative. La aceste femei, RMN-ul este un instrument de screening mult mai util.

### ■ STADIALIZARE

Tratamentul și prognosticul se bazează pe stadiul de boală (Tabelul 77-1). Cu excepția cazului în care tumora mamară este de dimensiuni mari sau fixată la peretele toracic, stadializarea se efectuează în timpul lumpectomiei (vezi mai jos). La o pacientă cu un anumit stadiu, caracteristicile individuale ale tumorii pot influența prognosticul: expresia receptorului estrogenic îmbunătățește prognosticul, în timp ce supraexprimarea *HER2/neu*, mutațiile în *p53*, fracția de creștere crescută și aneuploidia agravează prognosticul. Cancerul de sân se poate răspândi oriunde în organism, dar de obicei metastazele se produc în os, plămâni, ficat, țesuturi moi și creier.

### TRATAMENT Cancer de sân

Rata supraviețuirii la 5 ani în funcție de stadiu este arătată în Tabelul 77-2. Tratamentul variază în funcție de stadiul bolii.

Carcinomul ductal in situ este o tumoră neinvazivă localizată în ductele mamare. Tratamentul de elecție este excizia largă cu radioterapia sânelui. Într-un studiu s-a demonstrat că asocierea de tamoxifen reduce și mai mult riscul de recurență.

Cancerul invaziv de sân poate fi clasificat ca: operabil, local avansat și metastatic. În cancerul de sân operabil, rezultatele terapiei primare sunt aceleași cu ale mastectomiei radicale modificate sau ale lumpectomiei urmate de radioterapia sânelui. Disecția axilară poate fi înlocuită cu biopsia ganglionului sentinelă pentru a evalua implicarea ganglionară. Ganglionul sentinelă se identifică prin injectarea în timpul intervenției chirurgicale a unei substanțe de contrast în tumoră; primul ganglion care se colorează este cel sentinelă. Femeile cu tumori < 1 cm și fără adenopatie axilară nu necesită chimioterapie în plus față de lumpectomie primară și radioterapie. Chimioterapia combinată adjuvantă pe o perioadă de 6 luni este eficace la femeile în premenopauză cu adenopatie, la cele în pre- și postmenopauză, fără adenopatie, dar cu tumoră de dimensiune mare și caracteristici de prognostic nefavorabil, și la femeile în postmenopauză cu adenopatie, dar a căror tumoră nu exprimă receptori estrogenici. Tumorile pozitive pentru receptori estrogenici, > 1 cm în diametru, cu sau fără adenopatie, se tratează cu inhibitori de aromatază. Femeile care au început un tratament cu tamoxifen înainte ca inhibitorii de aromatază să fie aprobați ar trebui să treacă la un inhibitor de aromatază după 5 ani de tamoxifen și să continue alți 5 ani.

Chimioterapia adjuvantă se adaugă la tratamentul hormonal la femeile cu tumoră pozitivă la receptori de estrogen și cu adenopatii; se utilizează neasociată cu terapie hormonală în cazul tumorilor negative pentru receptori



**TABELUL 77-1 STADIALIZAREA CANCERULUI DE SÂN****Tumora primara (T)**

T0	Lipsa oricarei dovezi de tumora primara
TIS	Carcinom in situ
T1	Tumora ≤ 2 cm
T1a	Tumora > 0,1 cm, dar ≤ 0,5 cm
T1b	Tumora > 0,5 cm, dar ≤ 1 cm
T1c	Tumora > 1 cm, dar ≤ 2 cm
T2	Tumora > 2 cm, dar ≤ 5 cm
T3	Tumora > 5 cm
T4	Extindere la peretele toracic, inflamatie, leziuni satelite, ulceratii

**Ganglionii limfatici regionali (N)**

PNO(i-)	Fara metastaze evidentiate histologic in ganglionii limfatici regionali, IHC negativă
PNO(i+)	Fara metastaze evidentiate histologic in ganglionii limfatici, IHC pozitivă, fara grupuri de celule tumorale mai mari de 0,2 mm, detectate la IHC
PNO(mol-)	Fara invazie evidentiata histologic, caracteristici moleculare negative (RT-PCR)
PNO(mol+)	Fara invazie evidentiata histologic, caracteristici moleculare pozitive (RT-PCR)
PN1	Metastaze in 1-3 ganglioni axilari sau in ganglionii mamari interni cu boala microscopica detectata la disectia ganglionului santinela, dar fara a fi aparenta clinic
PN1mi	Microinvazie a ganglionilor tumorali (> 0,2 mm, niciunul > 2 mm)
PN1a	Invazie a 1-3 ganglioni axilari
PN1b	Invazie in ganglionii mamari interni cu boala microscopica detectata la disectia ganglionului santinela, dar fara a fi <i>aparenta clinic</i> <sup>a</sup>
PN1c	Invazie a 1-3 ganglioni axilari si in ganglionii mamari interni cu boala microscopica detectata la disectia ganglionului santinela, dar fara a fi aparenta clinic <sup>a</sup> (Daca sunt invadati > ganglioni axilari, ganglionii mamari interni sunt clasificati ca pN3b pentru a reflecta incarcatura tumorală crescută)
pN2	Invazie a 4-9 ganglioni axilari sau in ganglionii mamari interni, clinic aparenti, in <i>absenta</i> invaziei ganglionilor axilari
pN3	Invazie a > 10 ganglioni axilari sau a celor supraclaviculari sau a ganglionilor mamari interni ipsilaterali, clinic aparenti, in <i>prezenta</i> a > 1 ganglion axilar pozitiv; sau invazie a > 3 ganglioni axilari cu metastaze microscopice clinic negative in ganglionii mamari interni, sau invazie in ganglionii ipsilaterali subcarenali

**TABELUL 77-1 STADIALIZAREA CANCERULUI DE SÂN (CONTINUARE)****Metastaze (M)**

M0	Fără metastaze
M1	Metastaze la distanță (inclusiv invazia ganglionilor supraclavicu- lari ipsilaterali)

**Stadializare**

Stadiul 0	TIS	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadiul IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadiul IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadiul IIIB	T4	Oricare N	M0
	Oricare T	N3	M0
Stadiul IIIC	Oricare T	N3	M0
Stadiul IV	Oricare T	Oricare N	M1

<sup>a</sup> Aparent clinic se definește ca fiind detectat prin examinări imagistice (excluzând limfoscintigrafia) sau prin examinare fizică.

**Abrevieri:** IHC, imunohistochimie; RT-PCR, reacția de polimerizare în lanț/revers transcriptază.

**Sursă:** utilizat cu permisiunea American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. Sursa originală a acestui material este *AJCC Cancer Staging Manual*, ed. 7, New York, Springer, 2010; [www.springeronline.com](http://www.springeronline.com).

de estrogen și cu adenopatie, indiferent de stadiul premenopauză sau postmenopauză. S-au folosit variate scheme de tratament. Cea mai eficientă schemă este cu 4 cure de doxorubicină, 60 mg/m<sup>2</sup>, plus ciclofosamidă, 600 mg/m<sup>2</sup>, i.v. în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni, urmate de 4 cure de paclitaxel, 175 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie de trei ore, în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni. La femeile cu tumori HER2+, trastuzumabul crește capacitatea chimioterapiei de a preveni recurențele. Alte combinații de medicamente sunt în studiu. La femeile în premenopauză, ablația ovariană [de exemplu, cu goserelină, un inhibitor al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)] poate fi la fel de eficientă ca terapia adjuvantă cu chimioterapice.

Terapia adjuvantă cu tamoxifen (20 mg/zi, 5 zile) sau cu un inhibitor de aromatază (anastrozol, letrozol, exemestan) se utilizează la femeile în postmenopauză cu tumori pozitive pentru receptorii estrogenici, cu adenopatie sau fără adenopatie, dar cu tumori de mari dimensiuni ori elemente de



**TABELUL 77-2 RATA SUPRAVIEȚUIRII LA 5 ANI ÎN CANCERUL DE SÂN ÎN FUNCȚIE DE STADIU**

Stadiu	Supraviețuire la 5 ani (% dintre pacienți)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

*Sursă:* modificat după datele furnizate de National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER).

prognostic nefavorabil. Terapia adjuvantă cu doze mari cu suport al măduvei osoase nu pare a fi eficientă chiar și în cazul femeilor cu risc de recurență.

Pacientelor cu cancer de sân localizat, avansat, li se administrează chimioterapie combinată (de exemplu, CAF: ciclofosamidă 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, toate administrate i.v. în zilele 1 și 8 ale ciclului lunar, totalul fiind de 6 cicluri) urmată de intervenție chirurgicală și radioterapia sânelui.

Tratamentul pentru boala metastatică depinde de statusul receptorilor estrogenici și de nevoile terapeutice locale. Nu se cunoaște o terapie care să vindece boala metastatică. Studiile randomizate nu au demonstrat că utilizarea terapiei cu doze înalte cu suport de celule stem hematopoietice îmbunătățește supraviețuirea. Supraviețuirea medie este de aproximativ 16 luni cu tratamentul convențional: inhibitori de aromatază pentru tumorile cu receptori estrogenici pozitivi și chimioterapie combinată pentru tumorile cu receptori negativi. În cazul tumorilor *HER2/neu* se obține un răspuns bun prin adăugarea de trastuzumab (anti-*HER2/neu*) la chimioterapie. Unii cercetători susțin utilizarea secvențială a unui singur agent activ. Agenții activi în boala rezistentă la antraciclină sau taxan includ: capecitabină, vinorelbin, gemcitabin, irinotecan și săruri de platină. Paciente care urmează tratament adjuvant cu tamoxifen pot fi tratate eficient cu un inhibitor de aromatază (de exemplu, letrozol sau anastrozol). 50% dintre pacienții care răspund la un tratament endocrin, vor răspunde și la un altul. Bifosfonații reduc complicațiile scheletice și pot intensifica efectele antitumorale ale altei terapii. Radioterapia este utilă ca tratament paliativ.

## ■ PROFILAXIE

Femeile care au avut cancer la unul dintre sânii au un risc de 0,5% pe an de a dezvolta cancer și la celălalt. Femeile cu risc crescut de cancer de sân își pot reduce riscul cu 49% luând tamoxifen pe o perioadă de 5 ani. Inhibitorii de aromatază sunt cel puțin la fel de eficienți ca tamoxifenul, dar sunt încă în curs de

evaluare. Femeile cu mutații *BRCA-1* își pot reduce riscul de a face cancer de sân cu 90% prin mastectomie simplă.

Pentru mai multe informații, vezi Lippman M. E.: Breast Cancer, cap. 90, p. 754, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 78

### Tumorile tractului gastrointestinal

#### CANCERUL ESOFAGIAN

În anul 2012 în Statele Unite s-au depistat 17 460 de cazuri de cancer esofagian, care a condus la 15 070 de decese; este mai frecvent la bărbați femei. Are incidență crescută în anumite regiuni din China, Iran, Afganistan, Siberia, Mongolia. În Statele Unite, persoanele de culoare sunt mai afectate decât albi; apare de obicei după vârsta de 60 de ani; supraviețuirea la 5 ani este < 5% din cauza depistării tardive.

#### Fiziopatologie

Aproximativ 60% dintre cazuri sunt carcinoame cu celule scuamoase, majoritatea localizate în cele două treimi superioare ale esofagului; < 40% sunt adenocarcinoame, localizate de obicei în treimea inferioară, dezvoltându-se în epiteliul columnar metaplazic (esofagul Barrett), în țesutul glandular sau prin extensia directă a unui adenocarcinom nongastric proximal; limfomul și melanomul sunt rare. 10% dintre toate canceresele esofagiene sunt localizate în treimea superioară a esofagului, 35% în treimea medie și 55% în treimea inferioară.

#### Factorii de risc

Pentru carcinomul cu celule scuamoase, factorii majori de risc sunt: consumul în exces de alcool, fumatul (combinația este sinergică); alți factori sunt: ingestia de sodă caustică și strictura esofagiană, expunere la radiații, cancer de cap și de gât, achalazia, fumatul de opiacee, sindromul Plummer-Vinson, tiloza, ingestia cronică de ceai fierbinte, deficiență de vitamina A, zinc, molibden. Esofagul Barrett este un risc pentru adenocarcinom.

#### Manifestări clinice

Disfagia progresivă (întâi la solide, apoi la lichide), scădere rapidă în greutate, dureri toracice (cauzate de extinderea mediastinală), odinofagie, aspirație pulmonară (obstrucție, fistulă traheoesofagiană), disfonie (paralizia nervului laringian), hipercalcemie (hipersecreția peptidului înrudit cu hormonul paratiroidian de către celulele tumorale scuamoase); hemoragii rare, ocazional severe; adesea, examenul clinic nu aduce informații.

#### Diagnostic

Radiografia baritată cu dublu contrast se utilizează ca test inițial în disfagie; esofagogastroscoopia cu tub flexibil este un test mai sensibil și mai specific; confirmarea diagnosticului se face prin biopsie endoscopică și examinare citologică



prin periaj al mucoasei (niciunul dintre aceste teste nu este, singur, suficient de sensibil); CT și ecografia endoscopică sunt valoroase în evaluarea extensiei locale și ganglionare a tumorii.

**TRATAMENT****Cancerul esofagian**

Rezecția chirurgicală a tumorii este realizabilă doar în 40% dintre cazuri și se asociază cu complicații grave (fistulă, abces, aspirație). *Cancerul cu celule scuamoase*: rezecție chirurgicală după chimioterapie [5-fluorouracil (5FU), cisplatin] plus radioterapie prelungesc supraviețuirea și pot crește rata de vindecare. *Adenocarcinomul*: rezecția curativă este rareori posibilă; < 20% dintre pacienții cu tumori rezecabile supraviețuiesc 5 ani. Măsurile paliative includ: ablația cu laser, dilatație mecanică, radioterapie și proteză lumenală pentru bypass-ul tumorii. Gastrostomia sau jejunostomia sunt frecvent necesare pentru hidratare și hrănire. Chimioterapia preoperatorie cu radioterapie concomitentă este uneori mai eficientă, dar foarte toxică.

**CANCERUL GASTRIC**

Are incidență crescută în Japonia, China, Chile, Irlanda; rata incidenței acestui tip de cancer a scăzut în întreaga lume; de exemplu, în SUA a scăzut de opt ori în ultimii 60 de ani; în anul 2012 au fost diagnosticate 21 320 de noi cazuri și 10 540 de decese. Raportul bărbați/femei este 2/1; incidența maximă se semnalizează în decadele a șasea și a șaptea de viață; supraviețuirea la 5 ani este < 15%.

**Factorii de risc**

Riscul de cancer gastric este mai mare în rândul claselor cu statut socio-economic precar; componenta de mediu este sugerată de studiile care au inclus emigranți și copiii acestora. Sunt implicați și câțiva factori proveniți din dietă: nitrați, alimente afumate, alimente foarte sărate; componenta genetică este sugerată prin incidența crescută a cancerului gastric la rudele de gradul întâi ale pacientului. Alți factori de risc sunt: gastrita atrofică, infecția cu *Helicobacter pylori*, gastrectomia Billroth II; gastro-jejunostomia, polipii gastrici adenomatoși, anemie pernicioasă, polipii gastrici hiperplazici (ultimele două asociate cu gastrita atrofică), boala Ménétrier; există un risc ușor crescut la persoanele cu grupa de sânge A.

**Fiziopatologie**

Aproximativ 85% dintre cancerule stomacului sunt adenocarcinoame; de obicei, focale (polipoide, ulcerate); două treimi se dezvoltă la nivelul antrului sau al miciei curburi, frecvent ulcerate („tip intestinal”), mai rar sunt infiltrative difuz (limita plastică) sau superficiale (leziunile difuze sunt prevalente la pacienții tineri; au variații geografice mai puține și au un prognostic extrem de nefavorabil); se extind inițial la ganglionii limfatici, ficat și peritoneu; extinderea sistemică este mai puțin frecventă; limfomul reprezintă 15% (cea mai frecventă localizare extraganglionară la pacienții imunocompetenți), fie tumoră de grad scăzut a țesutului limfoid asociat mucoaselor (MALT), fie limfom difuz agresiv cu celule B mari; leiomiosarcoamele sau tumora stromală gastrointestinală (GIST) sunt rare.

### Trăsături clinice

Cel mai frecvent, pacienții se prezintă cu disconfort progresiv în abdomenul superior, pierdere în greutate, anorexie, greață; hemoragia GI acută sau cronică (ulcerația mucoasei) este comună; disfagia (localizare în cardia); vărsăturile (boală pilorică sau extinsă); sațietate instalată timpuriu; examenul fizic este nerelevant la debutul bolii; mai târziu în evoluție caracteristicile sunt: sensibilitate abdominală, paloare și cașexie; rareori se poate palpa o masă abdominală; metastazele se pot manifesta prin hepatomegalie, ascită, adenopatie stângă supraclaviculară sau scalenică, periombilicală, ovariană, sau o masă prerectală (întărirea Blumer), subfebrilitate, modificări cutanate (noduli, dermatomiozită, acanthosis nigricans sau keratoze seboreice multiple). Teste de laborator: anemia prin deficiență de fier este prezentă la două treimi dintre pacienți; la 80% dintre aceștia se decelează sângerare ocultă în scaun; rareori se asociază cu pancitopenie și anemie hemolitică microangiopatică (din cauza infiltrației medulare), reacție leucemoidă, tromboflebită migratorie sau acanthosis nigricans.

### Diagnostic

O examinare radiografică cu dublu contrast este utilă; gastroscopia este cel mai sensibil și specific test; confirmarea patologică se face prin biopsie și citologie prin periaj; biopsia superficială este mai puțin sensibilă pentru limfoame (care sunt frecvent scuamoase); este importantă diferențierea ulcerelor gastrice benigne de cele maligne prin biopsii multiple și examinări ulterioare, pentru a demonstra vindecarea ulcerului.

### TRATAMENT Cancerul gastric

**Adenocarcinom:** gastrectomia oferă singura șansă de vindecare (posibilă doar la mai puțin de o treime dintre pacienți); tumorile limitate doar la mucoasă sunt rezecabile în scop curativ în 80% dintre cazuri; invazia profundă și metastazele ganglionare scad supraviețuirea la 5 ani la 20% dintre pacienții cu tumori rezecabile, în absența unor metastaze evidente (**Tabelul 78-1**); CT și ecografia endoscopică sunt utile în determinarea rezecabilității tumorii. Gastrectomia subtotală are eficacitate similară cu gastrectomia totală în cazul leziunilor gastrice distale, dar cu morbiditate mai scăzută; nu se cunosc clar beneficiile rezecției de splină și a unei porțiuni din pancreas, ca și ale exciziei ganglionilor limfatici. Chiomioterapia adjuvantă (5FU/leucovorin) plus radioterapie după intervenția chirurgicală primară duce la o prelungire medie a supraviețuirii la 7 luni. Chimioterapia adjuvantă cu epirubicin, cisplatin și 5FU poate reduce masa tumorală și crește eficacitatea intervenției chirurgicale. Tratamentul paliativ pentru durere, obstrucție și sângerare include: intervenție chirurgicală, dilatație endoscopică, radioterapie și chimioterapie.

**Limfomul:** limfomul MALT de grad inferior este cauzat de infecția cu *H. pylori*, eradicarea acestei infecții determinând remisiunea completă în 50% dintre cazuri; restul răspund la chimioterapie combinată [ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison (CHOP) plus rituximab]. Limfomul difuz cu celule B mari poate fi tratat fie cu CHOP plus rituximab, fie cu gastrectomie subtotală urmată de chimioterapie; supraviețuirea la 5 ani este 50-60%.

**Leiomiiosarcomul:** rezecția chirurgicală este tratamentul de elecție. Cele mai multe dintre tumorile care exprimă gena *c-kit* pentru tirozin kinază (CD 117) – GIST – răspund la imatinib mesylat.



**TABELUL 78-1 SISTEMUL DE STADIALIZARE PENTRU CARCINOMUL GASTRIC**

Stadiul	TNM	Caracteristici	Date de la ACS	
			Nr. de cazuri, %	Supraviețuire la 5 ani, %
0	T <sub>is</sub> N0M0	Ganglionar negativ, limitat la mucoasă	1	90
IA	T1N0M0	Ganglionar negativ; invazia laminei proprii sau a sub-mucoasei	7	59
IB	T2N0M0 T1N1M0	Ganglionar negativ; invazia muscularei proprii	10	44
II	T1N2M0 T2N1M0	Ganglionar pozitiv, invazie dincolo de mucoasă, dar limitată la perete sau	17	29
	T3N0M0	Ganglionar negativ; extindere la perete		
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Ganglionar pozitiv, invazia muscularei proprii sau prin perete	21	15
IIIB	T4N0-1M0	Ganglionar negativ; aderență la țesuturile înconjurătoare	14	9
IIIC	T4N2-3M0	> 3 ganglioni pozitivi; invazia seroasei sau a structurilor adiacente		
	T3N3M0	≥ 7 ganglioni pozitivi; penetrarea peretelui fără invadarea seroasei sau a structurilor adiacente		
IV	T4N2M0	Ganglionar pozitiv, aderență la țesuturile înconjurătoare	30	3
		sau		
	T1-4N0-2-M1	Metastaze la distanță		

**Abrevieri:** ACS, American Cancer Society, TNM, tumoră, ganglioni limfatici, metastaze.

### TUMORI GASTRICE BENIGNE

Sunt mult mai rare decât cele maligne; polipii hiperplazici sunt cei mai frecvenți, iar adenoamele, hematoamele și leiomioamele sunt rare; 30% dintre adenoame și ocazional polipii hiperplazici se asociază cu cancerul gastric; sindroamele polifazice includ: sindromul Peutz-Jeghers și polipoza familială (hamartoame și adenoame), sindromul Gardner (adenoame) și sindromul Cronkhite – Canada (polipi cistici). Vezi „Polipii colonici”, în continuare.

### Trăsături clinice

De obicei sunt asimptomatici; ocazional, pacientul prezintă sângerări sau disconfort epigastric vag.

#### TRATAMENT Tumori gastrice benigne

Tratamentul constă în excizie endoscopică sau chirurgicală.

## TUMORILE INTESTINULUI SUBȚIRE

### Manifestări clinice

Sunt rare (aproximativ 5% dintre toate cancerle GI); de obicei, pacientul prezintă sângerări, dureri abdominale, pierdere ponderală, febră sau obstrucție intestinală (intermitentă sau fixă); se remarcă o incidență crescută a limfoamelor la pacienții cu enteropatie glutemică, boală Crohn localizată la intestinul subțire, SIDA, transplant anterior sau cu boli autoimune.

### Fiziopatologie

De obicei, sunt benigne; cele mai frecvente sunt adenoame (de obicei duodenale), leiomioame (intramurale) și lipoame (de obicei la nivelul ileonului); 50% dintre tumorile maligne sunt adenocarcinoame, de obicei localizate în duoden (la nivelul sau în apropierea ampulei lui Vater) sau în jejunul proximal, frecvent coexistând cu adenoame benigne; limfoamele intestinale primare (non-Hodgkin) reprezintă 25% dintre tumorile maligne și apar ca o masă focală (tipul ves-tic), care este de obicei un limfom cu celule T asociat cu boală celiacă anterioară, sau ca o infiltrație difuză (tipul mediteraneean), care este de obicei o boală imuno-proliferativă a intestinului subțire (IPSID; sau boala lanțurilor grele  $\alpha$ ), un limfom MALT al celulelor B asociat cu infecția cu *Campylobacter jejuni*, care se poate prezenta ca un sindrom malabsorbtiv intestinal; ocazional, tumorile carcinoide (de obicei asimptomatice) determină hemoragii sau invaginații (vezi în continuare).

### Diagnostic

Endoscopia și biopsia sunt mai utile pentru tumorile duodenului și ale jejunului proximal; pentru celelalte, testul diagnostic cel mai bun este examenul radiologic cu bariu; la instilația directă cu substanță de contrast în intestinul subțire (enterocлиза) se observă uneori tumori nerelevante la radiografia de rutină a intestinului subțire; adeseori sunt necesare pentru diagnostic angiografia (pentru a detecta circulația tumorală) sau laparotomia; pentru a evalua extinderea tumorii (în special limfoame) se folosește CT-ul.

#### TRATAMENT Tumorile intestinului subțire

Rezecția tumorii este tratamentul de elecție; chimioterapia adjuvantă pare a fi utilă în limfoamele focale; IPSID este curabilă cu tratamentul chimioterapic combinat, utilizat în limfomul agresiv, la care se adaugă antibiotice orale (de exemplu, tetraciclină); chimio- și radioterapia nu s-au dovedit eficiente în cazul altor tumori de intestin subțire.



## POLIIPII COLONICI

### ■ ADENOAMELE TUBULARE

Sunt prezente la aproximativ 30% dintre adulți; sunt pedunculate sau sesile, de obicei sunt asimptomatice; aproximativ 5% dintre acestea cauzează sângerare ocultă în scaun; pot cauza obstrucție; riscul general de degenerare malignă este corelat cu mărimea tumorii (< 2% dacă diametrul este < 1,5 cm; > 10% dacă diametrul este > 2,5 cm) și este mai mare la polipii sesili; 65% se localizează în colonul rectosigmoid; diagnosticul se pune prin clismă baritată, sigmoidoscopie sau colonoscopie. *Tratament:* colonoscopia totală pentru a detecta leziunile sincrone (prezente în 30% dintre cazuri); rezecția endoscopică (chirurgicală dacă polipul este mare sau inaccessibil prin colonoscopie); urmărire prin colonoscopie la 2-3 ani.

### ■ ADENOAMELE VILOASE

În general, sunt mai mari ca cele tubulare la momentul diagnosticului; adesea sunt sesile; au risc crescut de malignizare (până la 30% când diametrul este > 2 cm) mai frecvente în colonul stâng; ocazional se asociază diaree secretorie cu pierdere de potasiu. *Tratament:* la fel ca la adenoamele tubulare.

### ■ POLIPII HIPERPLAZICI

Sunt asimptomatici; de obicei sunt descoperiți accidental la o colonoscopie; rareori au diametrul > 5 mm, nu au potențial malign. Nu necesită tratament.

### ■ SINDROAMELE POLIPOZICE EREDITARE

Vezi Tabelul 78-2.

1. *Polipoza colonică familială (PCF):* este o polipoză adenomatoasă pancolonică difuză (până la câteva mii de polipi); se transmite în manieră autozomal dominantă și este asociată cu deleția genei polipozei colonice adenomatoase (APC) pe cromozomul 5; riscul de apariție a cancerului de colon prin degenerare malignă a polipilor până la vârsta de 40 de ani este 100%. *Tratament:* colectomie profilactică totală sau subtotală cu ileoproctostomie înainte de vârsta de 30 de ani; rezecția subtotală evită ileostomia, dar necesită supraveghere proctoscopică frecventă; colonoscopie periodică sau examen radiologic anual pentru rudele de gradul întâi ale pacienților cu PCF, până la vârsta de 35 de ani; administrarea de sulindac sau alt antiinflamator nesteroidian determină regresia polipilor și le inhibă dezvoltarea.
2. *Sindromul Gardner:* este o variantă a PCF cu asocierea tumorilor de țesut moale (chist epidermoid, osteoame, lipoame, fibroame, desmoid); incidență crescută a polipilor gastrici și a adenocarcinomului ampular. *Tratament:* la fel ca la PCF; urmărire pentru afectarea intestinului subțire cu testarea sângelui ocult în fecale după colectomie.
3. *Sindromul Turcot:* variantă rară a PCF, care se asociază cu tumori maligne cerebrale. *Tratament:* la fel ca la PCF.
4. *Sindromul nonpolipozic:* este un sindrom ereditar cu până la 50% risc de degenerare malignă; se asociază cu multiple cancere primare (în special endometrial); transmitere autozomal dominantă; este cauzat de un defect în replicarea ADN-ului.
5. *Polipoza juvenilă:* se caracterizează prin prezența de hamartoame benigne multiple la nivelul intestinului subțire și al colonului; sângerarea intestinală este comună. Alte simptome includ: durere abdominală, diaree, ocazional invaginație. Rareori, recidivează după excizie; riscul de cancer colonic prin



**TABELUL 78-2 SINDROAME POLIPOZICE GASTROINTESTINALE EREDITARE (AUTOZOMAL DOMINANTE)**

Sindroame polipozice gastrointestinale				
Sindrom	Distribuția polipilor	Tip histologic	Potențial malign	Leziuni asociate
Polipoza adenomatoasă familială	Intestinul gros	Adenoame	Obișnuit	Fără
Sindromul Gardner	Intestinul subțire și gros	Adenoame	Obișnuit	Osteoame, fibroame, lipoame, chisturi epidermoide, cancere ampulare, hipertrofie congenitală a epitelului pigmentar retinian
Sindromul Turcot	Intestinul gros	Adenoame	Obișnuit	Tumori cerebrale
Sindromul nonpolipozic (sindromul Lynch)	Intestinul gros (deseri proximal)	Adenoame	Obișnuit	Tumori endometriale și ovariene
Sindromul Peutz-Jeghers	Intestinul subțire și gros, stomac	Hamartom	Rar	Pigmentări mucocutane; tumori de ovar, sân, pancreas, endometru
Polipoza juvenilă	Intestinul subțire și gros, stomac	Hamartom (rareori progresând spre adenom)	Rar	Variate anomalii congenitale

degenerare malignă a polipilor adenomatoși intercalați este redus. Colectomia profilactică este controversată.

6. *Sindromul Peutz-Jeghers*: se caracterizează prin numeroase hamartoame pe întreg tractul GI, mai dese în intestinul subțire față de colon; sângerarea GI este frecventă; risc crescut de dezvoltare a cancerului cu localizare GI sau extraGI. Nu se recomandă intervenție chirurgicală profilactică.

### CANCERUL COLORECTAL

Este al doilea tip de cancer ca frecvență la om; determină 10% dintre decesele prin cancer în Statele Unite; incidența crește dramatic după vârsta de 50 de ani, fiind egală la ambele sexe. În anul 2012 au fost diagnosticate 143 460 de noi cazuri, care au determinat 51 690 de decese.

#### Etiologie și factori de risc

Cele mai multe dintre cancerale de colon se dezvoltă din polipii adenomatoși. Etapele genetice de la polipi la displazie, carcinom in situ, carcinom invaziv au fost bine stabilite, incluzând mutații punctiforme în protooncogenă *K-ras*, hipometilarea ADN-ului ce duce la activarea genelor, pierderea alelică la situsul genei



APC (o genă de supresie tumorală), pierderea alelică la situsul genei DCC (genă deletată în cancerul colonic) pe cromozomul 18 și pierdere asociată cu mutații în gena p53 pe cromozomul 17. Cancerul de colon nonpolipozic ereditar se asociază cu mutații la nivelul genelor de reparare a erorilor ADN-ului, gena *hMSH2* pe cromozomul 2 și gena *hMLH1* pe cromozomul 3. Aceste mutații determină apariția cancerului colorectal și a altor tipuri de cancere. Cancerul colorectal ereditar are următoarele caracteristici: prezența a trei sau mai multe rude cu cancer colorectal, dintre care una este rudă de gradul întâi; unul sau mai multe cazuri de cancer colorectal în familie, diagnosticat înaintea vârstei de 50 de ani; și cancer colorectal care implică cel puțin două generații. Și factorii de mediu joacă un rol în apariția acestui tip de cancer; are prevalență crescută în țările dezvoltate, în zonele urbane, în grupurile cu statut socioeconomic ridicat; riscul este crescut la pacienții cu hipercolesterolemie și boală coronariană; riscul crescut se corelează cu dieta, care are un conținut sărac în fibre și crescut în grăsimi animale, deși efectele directe ale unei astfel de diete nu sunt demonstrate științific; riscul este scăzut în cazul suplimentării pe termen lung cu calciu și, posibil, în cazul administrării zilnice de aspirină. Riscul este crescut la rudele de gradul întâi ale pacientului; la familiile cu frecvență crescută a cancerului; și la pacienții cu istoric de cancer de sân sau în sistemul ginecologic, cu sindroame polipozice familiale, istoric de colită ulcerativă sau boală Crohn > 10 ani, istoric de ureterosigmoidostomie > 15 ani. La pacienții cu istoric familial puternic de malignități, tumorile se localizează de obicei în colonul drept și apar înainte de 50 de ani; au prevalență crescută la pacienții cu bacteriemie cauzată de *Streptococcus bovis*.

### Fiziopatologie

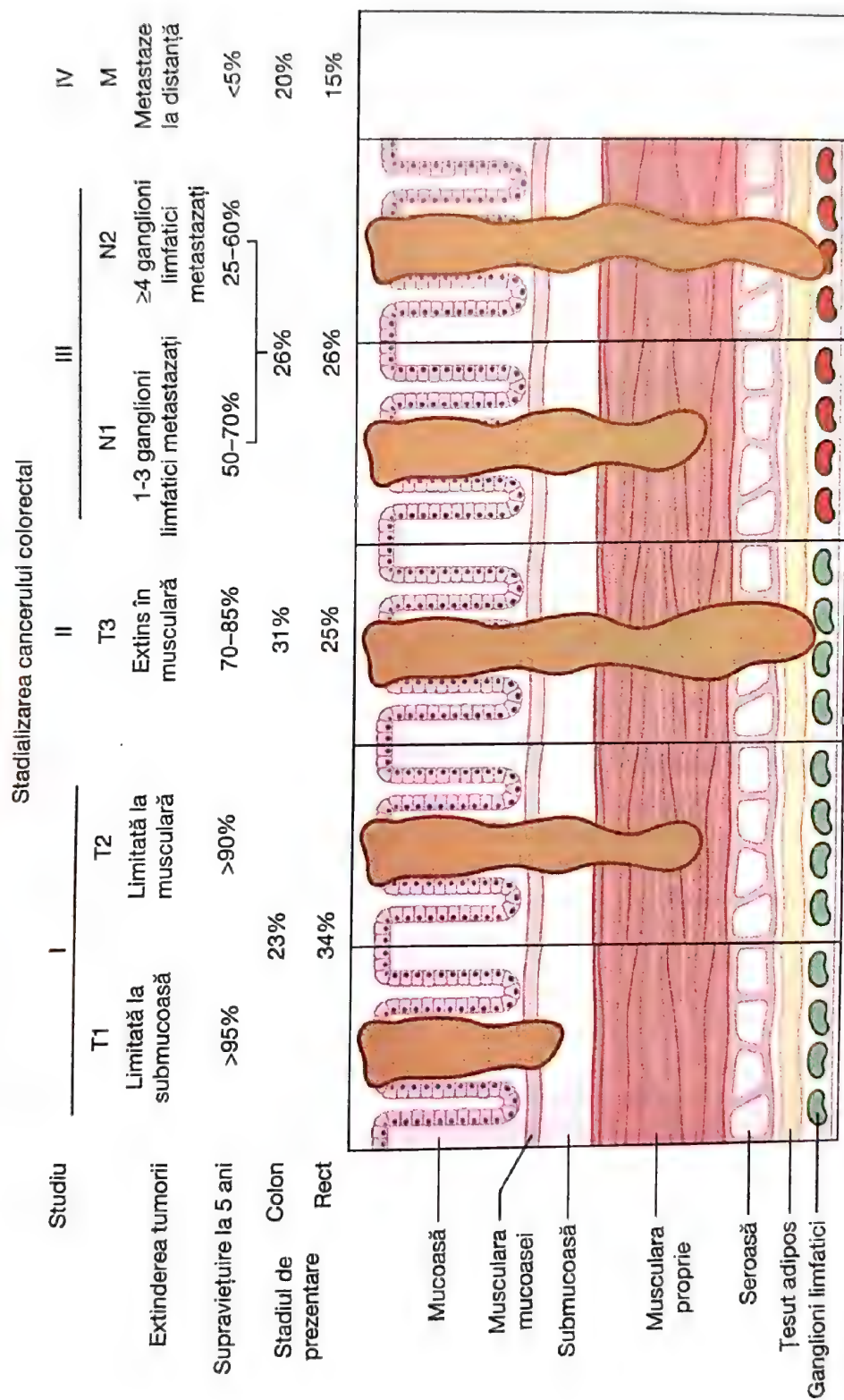
Aproape întotdeauna sunt adenocarcinoame; 75% sunt localizate distal de flexura splenică (cu excepția celor asociate cu polipoza sau sindroame maligne ereditare); pot fi polipode, sesile, ulcerate sau constrictoare; subtipul și gradul de diferențiere nu se corelează cu evoluția. Gradul de invazivitate (clasificarea Dukes) este cel mai bun predictor al prognosticului (Fig. 78-1). Tumorile rectosigmoide pot metastaza de timpuriu în plămâni din cauza drenajului venos paravertebral sistemic din această zonă. Alți predictori pentru un prognostic nefavorabil sunt: nivelul seric preoperator al antigenului carcinoembrionar (CEA) > 5 ng/mL (> 5 μg/L), slab diferențiat din punct de vedere histologic, perforație colonică, invazie venoasă, aderență la organele din jur, aneuploidie, deleții specifice în cromozomul 5, 17, 18 și mutații ale protooncogenei *ras*. În 15% dintre cazuri există defecte ale replicării ADN-ului.

### Trăsături clinice

Tumorile de colon stâng se manifestă cel mai frecvent prin sângerări rectale, modificări ale tranzitului intestinal, îngustări ale diametrului scaunului, constipație, diaree intermitentă, tenesme), dureri abdominale și lombare; neoplasmul de cec și colon ascendent se manifestă cu simptome de anemie, sângerări oculte în scaun sau pierdere ponderală; alte complicații includ: perforația, fistula, volvulus, hernie inghinală; caracteristici de laborator: anemia apare în 50% dintre cancerele colonului drept.

### Diagnostic

Diagnosticul timpuriu este facilitat de screeningul persoanelor asimptomatice prin testarea prezenței de sânge ocult în scaun (vezi în continuare); > 50% dintre toate neoplasmale colorectale sunt detectabile cu un sigmoidoscop flexibil, având o lungime de 60 de centimetri; clisma baritată cu contrast de aer diagnostichează aproximativ 85% dintre cancerele de colon, nedetectate de



**FIGURA 78-1** Stadializarea și prognosticul pentru pacienții cu cancer colorectal



sigmoidoscopie; colonoscopia este mai sensibilă și mai specifică, permițând biopsierea tumorii și excizia polipilor simultan (prevenind astfel transformarea neoplazică), dar este mai scumpă. Colonoscopia radiografică sau virtuală nu a demonstrat că este o metodă mai bună decât colonoscopia.

#### TRATAMENT

#### Cancerul colorectal

**Boală localizată:** rezecția chirurgicală a segmentului de colon care conține tumora; evaluarea preoperatorie pentru a evalua prognosticul și abordarea chirurgicală include: colonoscopie a întregului intestin gros, radiografie toracică, teste biochimice pentru evaluarea funcției ficatului, nivelul plasmatic al ACE și, posibil, un CT abdominal. În anumite cazuri se poate face rezecția metastazelor hepatice izolate. Radioterapia adjuvantă a pelvisului (cu sau fără chimioterapie cu 5FU) scade frecvența recidivei carcinomului rectal (dar nu pare să prelungească supraviețuirea); radioterapia nu este eficientă în tratamentul primar al tumorilor colonice; radioterapia preoperatorie permite îndepărtarea chirurgicală a tumorii și îmbunătățește controlul local al acesteia. Excizia mezorectală totală este mai eficientă în cancerul rectal decât rezecția anteroposterioară convențională. Chimioterapia adjuvantă (5FU/leucovorin plus oxaliplatin sau FOLFOX plus bevacizumab sau 5FU/leucovorin plus irinotecan sau FOLFIRI) scade rata de recurență și prelungește supraviețuirea în stadiul C (III); beneficiile asupra supraviețuirii nu sunt atât de clare în tumorile în stadiul B (II); determinarea periodică a nivelurilor serice ale ACE se folosește pentru urmărirea tratamentului și evaluarea recidivei. **Urmărirea după rezecția curativă:** anual se fac teste hepatice, hemoleucogramă completă; dacă evaluarea radiologică și colonoscopia sunt normale după un an se repetă la fiecare 3 ani, cu screening de rutină (vezi în continuare); dacă se detectează polipi, se repetă la un an după rezecție. **Tumora avansată** (nerezecabilă local sau metastaze): chimioterapia sistemică (5FU/leucovorin plus oxaliplatin plus bevacizumab), irinotecan se utilizează de obicei ca tratament secundar; anticorpii antireceptori EGF (cetuximab, panitumumab) par să crească efectul chimioterapiei; chimioterapia cu administrare intraarterială [floxuridin (FUDR)] și/sau radioterapie pot ameliora simptomele determinate de metastazele hepatice].

#### Profilaxie

Detectarea timpurie a cancerului colorectal se poate realiza prin screeningul de rutină al scaunului pentru prezența sângerărilor oculte (Hemoccult II, ColonCare, Hemosure); totuși, sensibilitatea pentru carcinoame este de aproximativ 50%; specificitatea pentru tumori sau polipi este de aproximativ 20-40%. Rezultate fals-pozitive: ingestia de carne roșie, fier, aspirină; sângerare de tract GI superior. Rezultate fals-negative: ingestia de vitamina C, hemoragii intermitente. Examinarea rectală prin tușeu și testarea prezenței de sânge ocult, anuale, se recomandă la pacienții cu vârsta peste 40 de ani; screeningul prin sigmoidoscopie cu tub flexibil la fiecare 3 ani după vârsta de 50 de ani și mai des la pacienții cu risc crescut (vezi mai sus); evaluarea atentă a tuturor pacienților cu rezultate pozitive la testul scaunului pentru sângerări oculte (sigmoidoscopie cu tub flexibil și clismă baritată cu contrast de aer sau colonoscopie singură) relevă polipi în 20-40% dintre cazuri și carcinom în aproximativ 5%; screeningul persoanelor asimptomatice permite diagnosticarea timpurie a cancerului colorectal (stadiu Duke timpuriu) și se obține o rată de rezecabilitate mai mare; scăderea mortalității generale prin cancer colorectal se vede doar după 13 ani de urmărire. Evaluarea mai intensă a rudelor de gradul întâi ale pacienților cu

cancer de colon include clisma baritată cu contrast de aer sau colonoscopia, efectuate după vârsta de 40 de ani. AINS și inhibitorii ciclooxygenazei 2 par să prevină dezvoltarea polipilor și induc regresia la grupurile cu risc crescut, dar nu sunt recomandate la pacienții cu risc mediu în acest moment.

### ■ CANCERELE ANUSULUI

Reprezintă 1-2% dintre cancerele intestinului gros; în SUA în 2012 au fost detectate 6230 de cazuri noi, care au determinat 780 de decese; se asociază cu iritație anală cronică (de exemplu, condyloma acuminata, fisură perianală, fistulă, hemoroizi cronici, leucoplazie, trauma în timpul penetrației anale). Incidența este mai mare la femei față de bărbați; bărbații homosexuali au un risc crescut. Papilloma virusul uman este etiologic. Pacientul se prezintă cu hemoragii, dureri și masă perianală. Radioterapia plus chimioterapia (5FU și mitomicin) determină răspuns complet în 80% dintre cazurile cu tumoră primară < 3 cm. Rezecția abdominoperineală cu colostomie permanentă este recomandată pacienților cu leziuni mari sau celor care prezintă recidivă după chimioterapie.

### TUMORI HEPATICE BENIGNE

Adenoamele hepatocelulare sunt întâlnite predominant la femeile aflate în a treia sau a patra decadă de viață care iau pastile anticoncepționale. Majoritatea sunt descoperite accidental, dar pot cauza durere; hemoragia intratumorală poate determina colaps circulator. 10% dintre aceste tumori se pot maligniza. Femeile care prezintă astfel de adenoame trebuie să întrerupă administrarea de anticoncepționale. Tumorile mari localizate aproape de suprafața ficatului trebuie rezecate chirurgical. Hiperplazia nodulară focală apare predominant la femei, dar anticoncepționalele orale nu par a fi implicate. Leziunea apare vasculară pe angiografie, prezintă septuri și de obicei este asimptomatică.

### CARCINOMUL HEPATOCELULAR

În SUA în anul 2012 s-au diagnosticat 28 720 de cazuri noi de carcinom hepatocelular, determinând 20 550 de decese, dar pe plan mondial este una dintre cele mai obișnuite tumori; este de patru ori mai frecventă la bărbați față de femei; apare de obicei într-un ficat cirotic, având incidență maximă în decada a cincea sau a șasea. Incidența crescută în Asia și Africa este legată de relația dintre acest cancer și infecția cu virusul B și C hepatic. Expunerea la aflatoxine reprezintă un factor de risc pentru carcinomul hepatocelular, deoarece induce o mutație foarte specifică (semnătură moleculară) în codonul 249 din gena p53.

### Mod de prezentare

Un pacient cunoscut cu boală hepatică dezvoltă o anomalie la ecografie sau prezintă creșterea nivelului seric alfa-fetoproteinei (AFP) sau al des-gamma-carboxi-protrombinei (DCP) din cauza absenței vitaminei K; teste funcționale hepatice modificate; cașexie, dureri abdominale, stare febrilă.

### Semne și simptome clinice

Icter, astenie, prurit, tremor, dezorientare, hepatomegalie, splenomegalie, ascită, edeme periferice.

### TRATAMENT

#### Carcinomul hepatocelular

Rezecția chirurgicală sau transplantul hepatic reprezintă opțiunile terapeutice, dar rareori au succes. Ablția prin radiofrecvență poate produce regresia tumorilor mici. Medicamentul sorafenib poate determina un răspuns parțial pentru câteva luni.



### Screening și profilaxie

Screeningul populației la risc a avut rezultate controversate. Administrarea de interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) poate preveni cancerul hepatic la persoanele cu hepatita C activă, cronică, și posibil la cei cu hepatita B. Ribavirinul  $\pm$  IFN- $\alpha$  reprezintă cel mai eficient tratament al hepatitei C cronice. Teleprevirul, un inhibitor proteazic este, de asemenea, activ.

### CANCERUL DE PANCREAS

În anul 2012 în SUA au fost diagnosticate 43 920 de noi cazuri de cancer pancreatic, determinând 27 390 de decese. Incidența este în ușoară scădere, dar aproape toate cazurile diagnosticate sunt fatale. Tumorile sunt adenocarcinoame ductale și de obicei sunt detectate înainte de metastază. Aproximativ 70% dintre cancerelor pancreatice sunt localizate la nivelul capului pancreasului, 20% la nivelul corpului și restul (10%) la nivelul cozii pancreasului. Mutațiile genei *K-ras* au fost detectate la 85% dintre cazuri; de asemenea, poate fi implicată o mutație a genei *p16* inhibitoare al kinazei ciclin-dependente de pe cromozomul 9. Diabetul zaharat cronic, pancreatita cronică și fumatul cresc riscul pentru acest tip de cancer; consumul de cafea, alcoolismul și colelitiaza nu influențează acest risc. Pacientul se prezintă cu dureri (care se ameliorează în poziția aplecat) și pierdere ponderală. De obicei, icterul complică tumorile capului de pancreas, fiind cauzat de obstrucția biliară. Rezecția chirurgicală curativă este posibilă în aproximativ 10% dintre cazuri. Chimioterapia adjuvantă (5FU) pare a produce ameliorare la unii pacienți, după rezecție. Gemcitabinul plus erlotinibul sau capecitabinul poate ameliora simptomatologia la pacienții cu cancer pancreatic avansat.

### TUMORI ENDOCRINE ALE TRACTULUI GI ȘI ALE PANCREASULUI

#### TUMORILE CARCINOIDE

Tumorile carcinoide reprezintă 75% dintre tumorile endocrine GI; incidența este de aproximativ 15 cazuri la un milion de locuitori. 90% dintre aceste tumori provin din celulele gastrointestinale Kulchitski, mai ales la nivelul apendicelui, ileonului și al rectului. Tumorile carcinoide ale intestinului subțire și cele bronșice au o evoluție mult mai malignă decât cele din alte localizări. Aproximativ 5% dintre pacienții cu tumori carcinoide dezvoltă simptomele sindromului carcinoid, triada clasică fiind reprezentată de eritem cutanat, diaree și boală valvulară cardiacă. Pentru tumorile cu origine în tractul GI, simptomele implică metastaze hepatice.

Diagnosticul se bazează pe detectarea tumorii sau pe creșterea nivelului urinar ( $> 15$  mg/zi) al acidului 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA), un metabolit al serotoninei. Scintigrafia cu octreotid identifică localizarea tumorii primare și tumorile metastatice în două treimi dintre cazuri.

#### TRATAMENT

##### Tumorile carcinoide

Tratamentul constă în rezecție chirurgicală atunci când este posibil. Simptomele pot fi controlate cu blocante de histamină și octreotid, 150-1500 mg/zi în trei doze. Embolizarea arterei hepatice și chimioterapia (5FU plus streptozicin sau doxorubicin) au fost utilizate pentru boala metastatică. IFN- $\alpha$ , 3-10 milioane de unități s.c. de trei ori pe săptămână, poate ameliora simptomele. Prognosticul variază: speranța de viață la 5 ani este de aproximativ 95% în cazul tumorilor localizate și de 20% în cele cu metastaze hepatice. Supraviețuirea medie pentru pacienții cu sindrom carcinoid este de 2,5 ani după primul episod de eritem cutanat.

### ■ TUMORILE CELULELOR PANCREATICE INSULARE

Gastrinomul, insulinomul, VIPomul, glucagonomul și somatostatinomul sunt cele mai importante tumori ale celulelor pancreatice insulare; caracteristicile lor sunt enumerate în Tabelul 78-3. Tumoriile sunt denumite după hormonul dominant pe care îl produc. În general, au o dezvoltare lentă și determină simptome legate de producția de hormon. *Gastrinomul* și *boala ulceroasă* constituie sindromul Zollinger-Ellison. Gastrinoamele sunt rar întâlnite (4 cazuri la 10 milioane de persoane) și în 25-50% dintre cazuri apar în asociere cu sindromul neoplaziei endocrine multiple tip 1 (MEN1) (Cap. 186).

*Insulinomul* se poate manifesta prin triada Whipple: hipoglicemie à jeun, simptome de hipoglicemie și ameliorarea imediată după administrarea i.v. de glucoză. Și insulinoamele se pot asocia cu MEN 1.

Verner și Morrison au descris un sindrom constând din diaree apoasă, hipokaliemie, aclorhidrie și insuficiență renală, asociat cu tumori ale celulelor insulare pancreatice care produc polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP). VIPoamele sunt rare (un caz la 10 milioane de locuitori), dar cresc frecvent la dimensiuni mari înainte de a determina simptome.

**TABELUL 78-3 SINDROAME TUMORALE ENDOCRINE GASTROINTESTINALE**

Sindrom	Tip celular	Caracteristici clinice	Procent de malignizare	Produse majori
Sindrom carcinoid	Enterocromafine, enterocromafin-like	Eritem cutanat, diaree, wheezing, hipotensiune arterială	Aproximativ 100	Serotonină, histamină, diverse peptide
Zollinger-Ellison gastrinom	Celule insulare non-beta, celule G duodenale	Boală ulceroasă, diaree	Aproximativ 70	Gastrină
Insulinom	Celule beta insulare	Hipoglicemie	Aproximativ 10	Insulină
VIPom (Verner-Morrison, WDHA)	Celule insulare D	Diaree, hipokaliemie, hipoclorhidrie	Aproximativ 60	Peptid intestinal vasoactiv
Glucagonom	Celule insulare A	Diabet zaharat formă ușoară, eritem necrotic migrator, glosită	> 75	Glucagon
Somatostatinom	Celule insulare D	Diabet zaharat, diaree, steatoree, litiază biliară	Aproximativ 70	Somatostatina

Abrevieri: WDHA, diaree apoasă, hipocalcemie, aclorhidrie.



*Glucagonul* se asociază cu diabet zaharat și eritem necrolitic migrator (o erupție eritematoasă, reliefată, cu cruste, localizată de obicei pe față, abdomen, perineu și extremitățile distale). Un nivel plasmatic al glucagonului  $> 1000$  ng/L în perioada de repaus alimentar stabilește diagnosticul.

Triada clasică pentru *somatostatinom* este: diabet zaharat, steatoree și coleră.

Testele de provocare pot facilita diagnosticul în cazul tumorilor endocrine funcționale: tolbutamida crește secreția de somatostatină în somatostatinom, pentagastrina crește secreția de calcitonină în tumorile tiroidiene medulare (celule C); secretina crește secreția de gastrină în gastrinom. Dacă testele imagistice nu detectează masele tumorale, angiografia sau recoltarea selectivă de sânge venos pentru determinări hormonale pot arăta localizarea tumorii. Metastazele ganglionare sau hepatice pot fi descoperite prin CT sau RMN.

#### TRATAMENT

#### Tumorile celulelor insulare pancreatice

Dacă este posibil, tumorile trebuie rezecate chirurgical. Administrarea de everolimus 10 mg/zi p.o. sau sunitinib 37,5 mg/zi p.o. poate determina o întârziere semnificativă (aproximativ 12 luni) în progresia bolii și poate prelungi supraviețuirea în cazul pacienților cu boală metastatică. Octreotidul inhibă secreția de hormoni în majoritatea cazurilor. IFN- $\alpha$  ameliorează simptomele. Tratamentul chimioterapic cu combinația streptozotocin și doxorubicin poate determina răspuns în 60-90% dintre cazuri. Embolizarea sau chimioembolizarea metastazelor hepatice are un efect paliativ.

Pentru mai multe informații, vezi Mayer R. J.: Gastrointestinal Tract Cancer, cap. 91, p. 764; Carr B.I.: Tumors of the Liver and Biliary Tree, cap. 92, p. 777, Chong I, Cunningham D: Pancreatic Cancer, cap. 93, p. 786 și Jensen R. T.: Endocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract Pancreas, cap. 350, p. 3056, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 79

### Cancerul de tract genitourinar

#### CANCERUL DE VEZICĂ URINARĂ

##### INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Incidența anuală în SUA este de aproximativ 73 510 cazuri, care determină 14 880 de decese. Vârsta medie de apariție este 65 de ani. Fumatul crește cu 50% riscul de apariție. Expunerea la hidrocarburi aromatice policiclice crește riscul, în special în cazul acetilatorilor lenți. Coșarii, persoanele care lucrează în curățătoriile uscate sau în prelucrarea aluminiului au un risc crescut de neoplazie. Expunerea cronică la ciclofosamidă crește riscul de cancer de vezică de aproximativ nouă ori. De asemenea, infecția cu *Schistosoma haematobium* este asociată cu creșterea riscului de carcinom cu celule scuamoase.

## ■ ETIOLOGIE

Leziunile care implică cromozomul 9q sunt timpurii. Delețiile la nivelul 17p (p53), 18q (locusul DCC), 13q (RB), 3p și 5q sunt caracteristice pentru leziunile invazive. Hiperexpresia receptorilor pentru factorul de creștere epidermică și pentru *HER2/neu* este frecventă.

## ■ PATOLOGIE

Peste 90% dintre tumorile de vezică urinară sunt derivate din epiteliul de tranziție; 3% sunt tumori scuamoase; 2% sunt adenocarcinoame și < 1% sunt tumori cu celule mici. Toate zonele căptușite cu epiteliu de tranziție sunt dispuse riscului de apariție a cancerului (pelvisul renal, ureterul, vezica urinară și 2/3 proximale ale uretrei); 90% dintre tumori sunt localizate la nivelul vezicii urinare, 8% în pelvisul renal și 2% în ureter sau uretră. Gradul de diferențiere histologică influențează supraviețuirea. Recurența leziunilor este influențată de mărimea, numărul și modelul de creștere al tumorii primare.

## ■ PREZENTARE CLINICĂ

În 80-90% dintre cazuri, hematuria este semnul inițial; totuși, cistita este o cauză mai frecventă a hematuriei (22% dintre toate hematuriile) decât cancerul de vezică urinară (15%). Inițial, pacienții sunt stadializați și tratați endoscopic. Tumorile superficiale sunt excizate în timpul endoscopiei; invazia musculară necesită o intervenție chirurgicală mai extinsă.

### TRATAMENT      Cancerul de vezică urinară

Alegerea tratamentului se bazează pe gradul de extindere a bolii: superficială, invazivă sau metastatică. La prezentare, 75% dintre tumori sunt superficiale, 20% invazive și 5% metastatice. Tumorile superficiale se tratează prin rezecție endoscopică. Deși rezecția completă este posibilă în 80% dintre cazuri, 30-80% dintre pacienți prezintă recidivă, iar progresia și invazia apar la 30% dintre ei. Administrarea intravezicală de bacil Calmette-Guérin (BCG) reduce cu 40-45% riscul de recidivă. Pacientul este reexaminat la intervalul de trei luni.

Tratamentul standard al unei tumori care a invadat stratul muscular este cistectomia totală. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 70% pentru pacienții fără invazie a grăsimii perivezicale sau a ganglionilor limfatici, 50% pentru cei cu invazie a grăsimii, dar fără implicare ganglionară, 35% pentru cei cu un singur ganglion invadat și de 10% pentru cei cu șase sau mai mulți ganglioni implicați. Pacienții care nu pot suporta intervenția chirurgicală radicală au o medie de supraviețuire la 5 ani de 30-35% dacă primesc radioterapie externă cu 5000-7000 cGy. Conservarea vezicii urinare este posibilă la 45% dintre pacienții care au primit 2 cicluri de chimioterapie cu CMV (metotrexat, 30 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1 și 8, vinblastin, 4 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1 și 8, cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> în ziua 2, q21d), urmate de iradiere externă, 4000 cGy și cisplatin.

Boala metastatică se tratează cu chimioterapie combinată. Schemele utilizate includ CMV (vezi mai sus), M-VAC (metotrexat, 30 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 15, 22; vinblastin, 3 mg/m<sup>2</sup> în zilele 2, 15, 22; doxorubicină, 30 mg/m<sup>2</sup> în ziua 2; cisplatin, 70 mg/m<sup>2</sup> în ziua 2, q28d) sau cisplatin (70 mg/m<sup>2</sup> în ziua 2) plus gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 8, 15 în ciclu de 28 de zile) sau carboplatin plus paclitaxel. Aproximativ 70% dintre pacienți răspund la tratament, 20% având un răspuns complet, iar 10-15% – creșterea ratei de supraviețuire.



**CANCERUL RENAL**

Incidența anuală a cancerului renal este de aproximativ 65 000 de cazuri, care determină 13 500 de decese. Cea mai frecventă asociere este cea cu fumatul (20-30% dintre cazuri). Riscul de carcinom renal este mai crescut la pacienții cu boală chistică renală dobândită. Există două forme familiale: un sindrom rar, cu transmitere autozomal dominantă, și boala von Hippel-Lindau. Aproximativ 35% dintre pacienții cu boală von Hippel-Lindau dezvoltă cancer renal. De asemenea, incidența este crescută la pacienții cu scleroză tuberoasă și boală renală polichistică.

**■ ETIOLOGIE**

Cele mai multe cazuri sunt sporadice; totuși, cea mai frecventă aberație cromozomială (60% dintre cazuri) este deleția sau rearanjarea la nivelul 3p21-26. Gena pentru boală von Hippel-Lindau a fost identificată în această regiune și pare să aibă activități legate de ubiquitin ligază, care reglează viteza de transcripție și turn-over-ul proteinelor afectate. Nu se cunoaște încă modul în care leziunile genetice determină apariția cancerului.

**■ PATOLOGIE**

Există cinci variante de tumori renale: cu celule clare (75%), cromafine (15%), cromofobe (5%), oncocitice (3%) și ale ductului colector (2%). Tumorile cu celule clare se dezvoltă din celulele tubilor contorți proximali. Tumorile cromafine au tendința să fie bilaterale și multifocale; anomaliile genetice cele mai frecvente sunt trisomia 7 și/sau trisomia 17. Tumorile cromofobe și eozinofilice prezintă mai rar aberații cromozomiale și au o evoluție mai lentă.

**■ PREZENTARE CLINICĂ**

Triada clasică, adică hematurie, durere abdominală în flanc și o masă tumorală în flanc apare la 10-20% dintre pacienți; hematuria (40%), durerea în flanc (40%), masa tumorală palpabilă (33%) și pierderea ponderală (33%) sunt cele mai frecvente simptome individuale. De asemenea, pot apărea sindroame paraneoplazice: eritrocitoză (3%), hipercalcemie (5%) și disfuncție hepatică nemetastazică (sindromul Stauffer) (15%). Examinările paraclinice includ: pielografie i.v., ecografie renală, CT abdominală și pelviană, radiografie toracică, sumar de urină și citologie urinară. Tumorile în stadiul I se limitează la rinichi; cele în stadiul II sunt limitate de fascia Gerota, cele în stadiul III implică tumori cu invazie locală la ganglionii limfatici și/sau vena cavă superioară, în stadiul IV sunt tumori cu invazie în organele adiacente sau cu metastaze la distanță. Prognosticul este legat de stadiu; supraviețuirea la 5 ani este de 66% pentru stadiul I, 64% pentru stadiul II, 42% pentru stadiul III și 11% pentru stadiul IV.

**TRATAMENT****Cancerul renal**

Nefrectomia totală este conduita standard pentru tumorile în stadiile I, II și pentru majoritatea celor în stadiul III. Tratamentul chirurgical este recomandat, de asemenea, în formele metastatice pentru simptome locale recurente (durere, hemoragie). Au fost raportate rate de răspuns de 40-48% în cazul administrării a trei agenți diferiți: sunitinib (50 mg/zi, 4 săptămâni din 6), sorafenib (400 mg x 2/zi) și temsirolimus (25 mg i.v./săptămână). Se pare că sunitinibul și sorafenibul sunt antiangiogenici prin inhibarea kinazei din celulele tumorale. Temsirolimusul este un inhibitor al mTOR. Aproximativ 10-15% dintre pacienții cu boală în stadiul avansat răspund la tratamentul cu interleukină 2 și/sau interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Adăugarea de bevacizumab la IFN- $\alpha$  îmbunătățește rata de răspuns. Unele remisii sunt durabile. Chimioterapia nu este eficientă sau este foarte puțin eficientă.

**CANCERUL TESTICULAR****■ INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE**

Incidența anuală este de aproximativ 8590 de cazuri, care au determinat 360 de decese. Tumora apare cel mai frecvent la vârsta de 20-40 de ani și este de 4-5 ori mai frecventă la bărbații albi față de cei de culoare. Criptorhidia crește riscul de tumoră primară. Orhipexia timpurie poate proteja împotriva cancerului testicular. De asemenea, riscul este crescut în sindromul testiculului feminizant, iar sindromul Klinefelter se asociază cu tumora mediastinală cu celule germinale.

**■ ETIOLOGIE**

Cauza este necunoscută. Boala se asociază cu un defect citogenetic caracteristic, izocromozomul 12p.

**■ PATOLOGIE**

Cancerul testicular se clasifică în două tipuri: seminoame și nonseminoame, fiecare reprezentând 50% dintre tumorile testiculare. Seminoamele au o evoluție mai lentă și sunt foarte sensibile la radioterapie. Nonseminoamele se clasifică în patru subtipuri: carcinom embrionar, teratom, coriocarcinom și tumora sinusului endodermal (sacul vitelin).

**■ ASPECTE CLINICE**

Semnul patognomonic este masa tumorală indoloră. În prezența durerii, diagnosticul diferențial include epididimita sau orhita; administrarea de antibiotice poate constitui un test diagnostic. Evaluarea stadiului include determinarea nivelului seric al markerilor tumorali  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) și gonadotropina corionică umană  $\beta$  (hCG), radiografie toracică și CT abdominală și pelviană. Ganglionii limfatici sunt stadializați la rezecția tumorii primare prin abordare inghinală. Stadiul I de boală este limitat la afectarea testiculului, a epididimului sau a cordonului spermatic; în stadiul II sunt afectați ganglionii retroperitoneali, iar în stadiul III boala se extinde dincolo de retroperitoneu. Dintre pacienții cu seminoame, 70% se prezintă în stadiul I, 20% în stadiul II și 10% în stadiul III. Dintre cei cu nonseminoame, 33% sunt diagnosticați în oricare dintre stadiile tumorii. Nivelul hCG poate fi crescut atât în seminoame, cât și în nonseminoame, dar nivelul AFP este crescut doar în nonseminoame. 95% dintre pacienți se vindecă dacă sunt tratați adecvat. Nonseminomul primar localizat în mediastin se asociază cu leucemia acută sau alte boli hematologice și are un prognostic mai nefavorabil decât tumora testiculară primară (aproximativ 33%).

**TRATAMENT****Cancerul testicular (Tabelul 79-1)**

Pentru seminoame în stadiul I sau II, tratamentul este orhiectomie inghinală urmată de radioterapie retroperitoneală, 2500-3000 cGy. Pentru tumora cu celule germinative nonseminomatoasă stadiul I și II, tratamentul constă în orhiectomie inghinală urmată de disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali. Indiferent de aspectul histologic al tumorii, pacienții cu hipertrofie ganglionară sau boală în stadiul III sunt supuși chimioterapiei. Schema standard constă în cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1-5), etoposid (100 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1-5) și bleomicin (30 U în zilele 2, 9, 16), administrată 21 de zile, patru cure. Dacă markerii tumorali revin la niveluri normale, se rezecă masele tumorale reziduale. Majoritatea sunt debriuri necrotice sau teratoame. Chimioterapia „de salvare” este eficientă la aproximativ 25% dintre pacienții care nu au fost vindecați cu terapia primară.



TABELUL 79-1 Stadializarea și tratamentul tumorilor celulelor germinative

Stadiul	Extinderea	Tratament	
		Seminom	Nonseminom
IA	Doar testiculul, fără invazie vasculară/limfatică (T1)	Radioterapie	RPLND sau observație
IB	Doar testiculul, cu invazie vasculară/limfatică (T2), sau extensie prin tunica albuginee (T2) sau implicarea cordonului spermatic (T3) sau a scrotului (T4)	Radioterapie	RPLND sau chimioterapie
IIA	Adenopatii < 2 cm	Radioterapie	RPLND ± chimioterapie adjuvantă sau chimioterapie urmată de RPLND
IIB	Adenopatii 2-5 cm	Radioterapie sau chimioterapie	Chimioterapie, adesea urmată de RPLND
IIC	Adenopatii > 5 cm	Chimioterapie	Chimioterapie, adesea urmată de RPLND
III	Metastaze la distanță	Chimioterapie	Chimioterapie, adesea urmată de intervenție chirurgicală (biopsie sau rezecție)

**Abrevieri:** RPLND, disecția ganglionului limfatic retroperitoneal.

Pentru mai multe informații, vezi Scher H. I., Motzer R. J.: Bladder and Renal Cell Carcinomas, cap. 94, p. 790; și Motzer R. J., Bosl G. J.: Testicular Cancer, cap. 96, p. 806, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 80

### Afecțiuni maligne ginecologice

#### CANCERUL OVARIAN

##### INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Anual în Statele Unite sunt diagnosticate aproximativ 22 000 de cazuri noi de cancer ovarian, iar 15 500 de femei mor din cauza aceste boli. Incidența începe să crească în decada a cincea de viață și atinge un maxim în decada a opta. Riscul este mai crescut la femeile nulipare; fiecare sarcină reduce riscul de

cancer ovarian cu aproximativ 10%; de asemenea, riscul scade în cazul folosirii contraceptivelor orale. Aproximativ 5% dintre cazuri sunt familiale.

### ■ GENETICĂ

Mutațiile genei *BRCA-1* predispun femeia atât la cancer ovarian, cât și mamar. Analizele citogenetice ale cancerului sporadic de epiteliu ovarian relevă adeseori rearanjări cariotipice complexe, incluzând anomalii structurale la nivelul cromozomilor 1 și 11, pierderea heterozigozității pentru loci pe cromozomii 3q, 6q, 11q, 13q și 17. *C-myc*, *H-ras*, *K-ras* și *HER2/neu* suferă adeseori mutații sau sunt supraexprimate. Cancerul ovarian este uneori componentă a sindromului Lynch, a cancerului colorectal nonpolipozic ereditar, din cauza mutațiilor genelor care repară defectele ADN. Subgrupul femeilor cu histologie endometrială prezintă frecvent o mutație a *ARID1A*, o componentă complexă de reparare ADN.

### ■ SCREENING

Nu s-au obținut beneficii prin screeningul femeilor cu risc mediu. Cancerul ovarian ereditar reprezintă 10% dintre toate cazurile. Femeile cu mutații ale *BRCA-1* și *BRCA-2* trebuie să ia în considerare salpingo-ovarectomia bilaterală profilactică până la vârsta de 40 de ani.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Cele mai multe paciente se prezintă cu dureri abdominale, mărirea abdomenului, simptome urinare și câștig în greutate, care indică de obicei că boala a diseminat în întreg pelvisul. De obicei, cancerul ovarian localizat este asimptomatic și detectat la o examinare pelviană de rutină, ca masă anexială nedureroasă palpabilă. Cele mai multe creșteri de volum ale ovarului, descoperite întâmplător la femei de vârstă fertilă, sunt reprezentate de chisturi ovariene ce se resorb după unul până la trei cicluri ovariene. Masele ovariene în stadiul de postmenopauză sunt mai degrabă patologice și trebuie excizate chirurgical. Nivelul seric al CA-125 este  $\geq 35$  U/mL la 80-85% dintre femeile cu cancer ovarian, dar și alte afecțiuni pot cauza această creștere.

### ■ PATOLOGIE

50% dintre tumorile ovariene sunt benigne, o treime sunt maligne, iar restul au potențial malign redus. Tumorile cu malignitate scăzută au trăsături citologice de malignitate, dar nu invadează stroma ovarului. Tumorile epiteliale maligne sunt clasificate în cinci subgrupuri: seroase (50%), mucinoase (25%), endometroide (15%), cu celule clare (5%) și tumori Brenner (1%, derivate din epitelul urotelial sau de tranziție). Restul de 4% dintre tumorile ovariene sunt tumori ale celulelor germinative sau stromale care se tratează la fel ca neoplasmul testicular la bărbat (Cap. 79). Gradul histologic este un important factor de prognostic pentru tipurile epiteliale.

### ■ STADIALIZARE

Extinderea bolii se stabilește printr-o procedură chirurgicală care permite vizualizarea și inspecția manuală a întregii suprafețe peritoneale și a diafragmului. Se efectuează histerectomie abdominală totală, salpingo-ovarectomie bilaterală, omentectomie parțială, biopsia ganglionilor limfatici pelvieni și paraaortici și lavaj peritoneal. Sistemul de stadializare și influența stadiului bolii asupra supraviețuirii sunt redate în **Tabelul 80-1**. Aproximativ 23% dintre paciente sunt în stadiul I, 13% sunt în stadiul II, 47% sunt în stadiul III și 16% în stadiul IV.



**TABELUL 80-1 STADIALIZAREA ȘI SUPRAVIEȚUIREA ÎN AFECȚIUNI MALIGNNE GINECOLOGICE**

Stadiu	Ovarian	Supraviețuire la 5 ani; %	Endometrial	Supraviețuire la 5 ani; %	Col uterin	Supraviețuire la 5 ani; %
0	—		—		Carcinom in situ	100
I	Limitat la ovar	90-95	Limitat la corpul uterin	89	Limitat la uter	85
II	Limitat la pelvis	70-80	Invadează corpul și colul uterin	73	Invazie dincolo de uter, dar nu și a peretelui pelvian	65
III	Metastazare intra-abdominală	25-50	Extensie în afara uterului, dar nu în afara pelvisului	52	Extensie la peretele pelvian și/sau în treimea inferioară a vaginului sau hidronefroza	35
IV	Metastazare în afara abdomenului	1-5	Extensie în afara pelvisului sau invadarea vezicii urinare sau a rectului	17	Invadarea mucoasei vezicii urinare sau a rectului, sau extensia în afara pelvisului	7

**TRATAMENT****Cancerul ovarian**

Pacientele în stadiul I de boală, fără tumoră reziduală după intervenție chirurgicală, cu tumori bine sau moderat diferențiate, nu necesită terapie adjuvantă după rezecția chirurgicală definitivă și au o supraviețuire la 5 ani de peste 95%. Pentru pacientele în stadiul II de boală, cu rezecție totală, și cele în stadiul I, cu grad histologic de prognostic sever, este necesară terapia adjuvantă cu cisplatin sau cisplatin plus paclitaxel, iar supraviețuirea la 5 ani este de 80%. Pacientele în stadiile avansate de boală sunt tratate cu paclitaxel, 175 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie de trei ore, urmat de carboplatină dozată într-o zonă sub curbă (AUC) de 7,5 la fiecare 3-4 săptămâni. Doza de carboplatină este calculată după formula lui Calvert:  $\text{doza} = \text{AUC țintă} \times (\text{rata de filtrare glomerulară} + 25)$ . Rata răspunsului complet este de aproximativ 55%, iar supraviețuirea medie este de 38 de luni.

**CANCERELE DE ENDOMETRU****INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE**

Este cea mai comună neoplazie ginecologică. 47 000 de noi cazuri au fost diagnosticate în SUA, determinând 8010 de decese anual. Este în principal o boală a femeilor în postmenopauză. Obezitatea, modificări ale ciclului menstrual, menopauza tardivă și sângerările uterine postmenopauză sunt întâlnite frecvent la femeile cu cancer de endometru. Femeile care iau tamoxifen pentru prevenirea recurenței cancerului de sân sau terapie de substituție estrogenică au un risc foarte puțin crescut. Incidența maximă a bolii este în decadele șase și șapte de viață.

**MANIFESTĂRI CLINICE**

Cele mai frecvente simptome sunt: secreție vaginală anormală (90%), sângere vaginală anormală (80%) și leucoree (10%).

**PATOLOGIE**

75-80% dintre cancerule de endometru sunt adenocarcinoame; restul includ carcinoame mucinoase, carcinoame papilare seroase, secretoare, ciliate și cu celule clare. Prognosticul depinde de stadiu, grad histologic și al invaziei miometrului.

**STADIALIZARE**

Histerectomia totală abdominală și salpingo-ovarectomia bilaterală reprezintă procedurile de stadializare și de tratament. Schema de stadializare și influența acestora asupra prognosticului sunt redate în Tabelul 80-1. Aproximativ 75% dintre paciente sunt în stadiul I, 13% în stadiul II, 9% în stadiul III și 3% în stadiul IV.

**TRATAMENT****Cancerul de endometru**

Pacientele cu tumoră cu grad histologic nefavorabil, invazie miometrială profundă sau extensie la zona inferioară a corpului uterin sau la colul uterin sunt tratate cu radioterapie intracavitară sau externă. Dacă invazia colului este profundă, radioterapia preoperatorie poate îmbunătăți rezecabilitatea tumorii. În stadiul III de boală, tratamentul este reprezentat de intervenție



chirurgicală și radioterapie, iar în stadiul IV de boală tratamentul este paliativ. Agenții progestaționali, de exemplu, hidroxiprogesteron sau megestrol și tamoxifenul (antiestrogen) pot produce răspuns la 20% dintre paciente. Doxorubicin, 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. în ziua 1 și cisplatin, 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni, 8 cure, produc o rată de răspuns de 45%.

## CANCERUL DE COL UTERIN

### INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

În Statele Unite sunt diagnosticate anual aproximativ 12 120 de noi cazuri de cancer invaziv de col uterin și sunt detectate prin testul Papanicolau 50 000 de cazuri de carcinom in situ; determină decesul a 4220 de femei anual, 85% dintre acestea nefăcând niciodată un test Papanicolau. Reprezintă principala cauză de boală în țările subdezvoltate; este mai frecventă în grupurile cu dezvoltare socio-economică scăzută, la femeile cu activitate sexuală precoce, cu parteneri sexuali multipli și la fumătoare. Virusul papilomatozei umane (HPV) tip 16 și 18 reprezintă principalele tipuri asociate cu cancerul de col uterin. Virusul atacă punctul G<sub>1</sub> din ciclul celular; proteina sa E7 leagă și inactivează proteina Rb, iar E6 induce degradarea p53.

### SCREENING

Femeile trebuie să înceapă să-și facă testul Papanicolau la debutul vieții sexuale sau după vârsta de 20 de ani. După două frotiuri anuale consecutive negative, frotiurile trebuie repetate la fiecare 3 ani. Femeilor cu frotiu anormal trebuie să se recolteze o biopsie cervicală direcționată prin colposcopie, cu aplicare de acid acetic 3% pe col, care arată zonele anormale, ca niște pete albe. Dacă apar dovezi de cancer la sân, se efectuează o biopsie conică, ce este și un gest terapeutic.

### PROFILAXIE

Fetele și femeile cu vârsta între 9 și 26 de ani trebuie vaccinate (Gardasil) pentru a preveni infecția cu cele două serotipuri de HPV (16 și 18) răspunzătoare pentru 70% dintre cancerele de col uterin.

### MANIFESTĂRI CLINICE

Pacientele prezintă sângerări anormale sau postcoitum, menometroragii sau sângerări intermenstruale. De asemenea, pot fi prezente: secreție vaginală, dureri lombosacrale și simptome urinare.

### STADIALIZARE

Stadializarea carcinomului cervical este clinică și se face în urma unei examinări a pelvisului sub anestezie, cu citoscopie și proctoscopie. Radiografia toracică, pielografia intravenoasă și CT abdominală sunt folosite pentru detectarea metastazelor. Sistemul de stadializare și influența asupra prognosticului sunt redate în Tabelul 80-1. În momentul diagnosticării, 47% dintre paciente sunt în stadiul I, 28% în stadiul II, 21% în stadiul III și 4% în stadiul IV.

### TRATAMENT

#### Cancerul de col uterin

Carcinomul in situ este tratat cu succes prin biopsie conică. Pentru stadiul I de boală se recomandă histerectomie totală sau radioterapie. Stadiile II-IV

se tratează de obicei prin radioterapie, adeseori atât brahi-, cât și teleterapie, sau terapie combinată. Exenterația pelviană este utilizată rareori pentru a controla boala, în special pentru boală persistentă sau recurentă. La pacienții cu tumoră locală în stadiu avansat (stadiile II B până la IV A) se administrează concomitent radio- și chimioterapie. Chimioterapia acționează ca sensibilizare la radiații. Administrate concomitent cu radioterapie, hidroxiureea, 5-fluorouracilul (5FU) și cisplatina au avut rezultate promițătoare. O schemă frecvent utilizată constă în cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. în patru ore, în ziua 1, și 5FU, 4 g, în perfuzie de 96 de ore în zilele 1-5 de radioterapie; în acest caz rata de recădere este scăzută cu 30-50%. Tratamentul pentru boala în stadiu avansat este paliativ, folosindu-se un singur medicament (cisplatin, irinotecan, ifosfamid).

Pentru mai multe informații, vezi Seiden M. V.: Gynecologic Malignancies, cap. 97. p. 810, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 81

### Hiperplazia și carcinomul prostatei

#### HIPERPLAZIA PROSTATEI

Mărirea de volum a prostatei este un fenomen aproape universal la bărbați odată cu înaintarea în vârstă. Hiperplazia apare de obicei în jurul vârstei de 45 de ani, în zona din jurul uretrei, și produce obstrucția tractului urinar. Simptomele apar în jurul vârstei de 65 de ani la bărbații albi și 60 de ani la cei de culoare. Simptomele se dezvoltă mai târziu, deoarece hipertrofia mușchiului detrusor cervical compensează compresia uretrală. Pe măsură ce obstrucția progresează, pot să apară scăderea calibrului și a jetului urinar, ezitări în inițierea micțiunii și scurgeri postmicționale. Disuria și micțiunea imperioasă sunt semne de iritație vezicală (probabil cauzate de inflamație sau tumoră) și nu apar de obicei în hiperplazia de prostată. Pe măsură ce cantitatea de urină reziduală crește, pot fi prezente nicturia și incontinența urinară prin preaplin. Unele medicamente comune, ca tranchilizantele și decongestionantele, infecțiile sau alcoolul pot precipita retenția urinară. Din cauza prevalenței hiperplaziei, relația cu neoplazia este necunoscută.

La examenul rectal digital, prostata hiperplazică este netedă, fermă și elastică; șanțul median nu poate fi palpat. Nivelul antigenului specific de prostată (PSA) poate fi crescut, dar  $\leq 10$  ng/mL, dacă nu este prezent și un cancer de prostată (vezi în continuare). Poate fi prezent cancerul de prostată chiar la niveluri scăzute ale PSA.



## TRATAMENT Hiperplazia de prostată

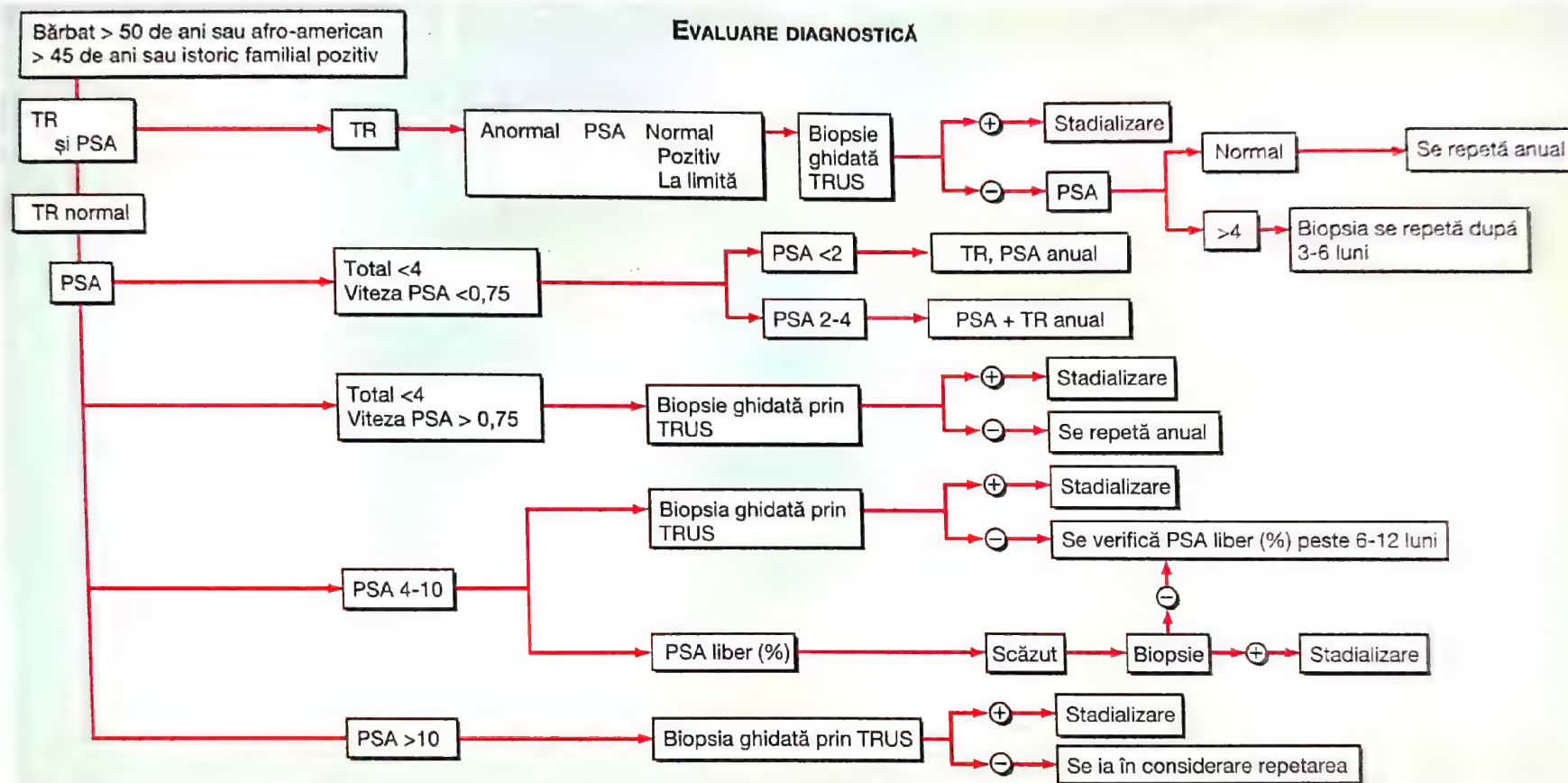
Pacienții asimptomatici cu hiperplazie de prostată nu necesită tratament; cei cu complicații ale acestei afecțiuni (imposibilitatea de a urina, insuficiența renală, infecții recurente ale tractului urinar, hematurie sau liti-ază vezicală) necesită extirparea chirurgicală a prostatei, de obicei rezecție transuretrală (TURP). Abordarea pentru ceilalți pacienți se bazează pe gradul de incapacitate sau disconfort prezent și pe posibilitatea apariției efectelor secundare al oricărei intervenții. Dacă pacientul are simptome reduse, urmărirea atentă permite evaluarea ratei progresiei simptomelor. Dacă pacientul solicită un tratament, pot fi utile două abordări terapeutice: terazosin, un blocant  $\alpha_1$ -adrenergic (1 mg seara la culcare, în funcție de simptome, până la 20 mg/zi), relaxează musculatura netedă de la nivelul gâtului vezicii urinare și crește fluxul urinar; finasterid (5 mg/zi) sau dutasterid (2,5 mg/zi), inhibitori de  $5\alpha$ -reductază, care blochează conversia testosteronului la dihidrotestosteron și determină o reducere medie a dimensiunilor prostatei cu aproximativ 24%. TURP are o rată mare de succes, dar și un mare risc de complicații. Termoterapia transuretrală cu microunde (TUMT) este la fel de eficientă ca TURP. Nu s-a făcut o comparație directă între tratamentul medical și cel chirurgical.

## CARCINOMUL DE PROSTATĂ

În Statele Unite au fost diagnosticate 241 740 de cazuri de cancer prostatic în anul 2012 – o incidență comparabilă cu cea a cancerului mamar; aproximativ 28 170 de bărbați au decedat prin cancer de prostată în anul 2012. Diagnosticul timpuriu de cancer la bărbații ușor asimptomatici găsiți la examinarea screening cu niveluri crescute ale PSA a complicat tratamentul. La fel ca celelalte cancere, incidența este legată de vârstă. Boala este mai frecventă la negri față de albi. În general, simptomele sunt similare și greu de deosebit de cele ale hiperplaziei prostatice, dar pacienții cu cancer prostatic prezintă mai frecvent disurie și durere lombosacrală sau de șold. Din punct de vedere histologic, 95% sunt adenocarcinoame. Comportamentul biologic este influențat de gradul histologic (scorul Gleason).

Spre deosebire de hiperplazie, cancerul de prostată își are în general originea la periferia glandei și poate fi detectabil la tușeul rectal ca unul sau mai mulți noduli pe suprafața glandei, duri din punct de vedere al consistenței și neregulați ca formă. O abordare a diagnosticului cancerului de prostată este redată în Fig. 81-1. Pacienții cu tușeu rectal negativ și  $\text{PSA} \leq 4 \text{ ng/mL}$  trebuie evaluați anual. Celor cu tușeu rectal anormal sau  $\text{PSA} > 10 \text{ ng/mL}$  trebuie să li se facă o biopsie ghidată prin ecografie transrectală (TRUS). Pacienții cu tușeu rectal normal și  $\text{PSA} 4,1\text{-}10 \text{ ng/mL}$  pot fi tratați diferit, în funcție de spital. Unii vor efectua TRUS și biopsia oricărei anomalii sau vor fi doar urmăriți dacă nu se detectează nicio modificare. Alții vor repeta PSA peste un an și biopsia când creșterea a fost  $> 0,75 \text{ ng/mL}$ . Alte metode de utilizare a PSA în diagnosticul diferențial al cancerului timpuriu de hiperplazia prostatică includ: PSA cantitativ legat și liber, și raportarea PSA la dimensiunile prostatei (densitatea PSA). Aproximativ o treime dintre pacienții cu cancer prostatic nu prezintă niveluri crescute ale PSA.

Invazia ganglionară este evaluată chirurgical; este prezentă doar în 10% dintre pacienții cu grad 5 Gleason sau mai scăzut și în 70% dintre cei cu grad 9



**FIGURA 81-1** Folosirea examinării anuale prin tușeu rectal (TR) și a măsurării antigenului prostatic specific (PSA) ca indicator al realizării biopsiei prostatice transrectale sub ghidaj ecografic (TRUS). Există cel puțin trei direcții de abordare în cazul în care TR este negativ și valoarea PSA este echivocă (4,1-10 ng/mL).



sau 10. De asemenea, nivelul PSA se corelează cu răspândirea; doar 10% dintre pacienții cu PSA < 10 ng/mL au extensie ganglionară. Stadializarea Whitmore-Jewett comună localizare a metastazelor la distanță. Stadializarea Whitmore-Jewett include: A – tumoră nepalpabilă, dar detectată prin TURP; B – tumoră palpabilă în unul (B1) sau în ambii (B2) lobi; C – tumoră palpabilă în afara capsulei și D – metastaze la distanță.

## TRATAMENT      Carcinomul de prostată

Pacienții cu tumoră de gradul A-C sunt tratați chirurgical (prostatectomie retropubiană radicală) și radioterapie (conformațională tridimensională), ambele abordări având rezultate similare; totuși, majoritatea pacienților sunt tratați chirurgical. Dar ambele abordări se asociază cu impotență. Tratamentul chirurgical este mai probabil să ducă la incontinență urinară, iar radioterapia la proctită, posibil cu sângerare sau strictură. Asocierea tratamentului hormonal (goserelin) la radioterapie în cazul pacienților cu tumoră localizată pare să îmbunătățească rezultatele. De obicei, pacienții trebuie să aibă o speranță de viață de 5 ani pentru a practica prostatectomia radicală. Pacienții în stadiul A au o rată de supraviețuire identică cu cei care nu au cancer. Pacienții cu stadiul B au o rată de supraviețuire la 10 ani de 82%, iar cei cu stadiul C – de 42%.

Pacienții tratați chirurgical pentru o tumoră localizată, al căror nivel de PSA crește, pot fi supuși scanării cu Prostascint (anticorp împotriva antigenului prostatic specific de membrană). Dacă nu apare captare, pacientul este ținut sub observație; dacă apare captare în prostată, este vorba de o recurență locală și se face radioterapie externă. (Dacă pacientul a fost tratat inițial prin radioterapie, această recurență locală se poate trata chirurgical.) Cu toate acestea, în cele mai multe cazuri, creșterea nivelului PSA după tratament local indică o boală sistemică. La acești pacienți nu se știe încă foarte clar când să se intervină.

În cazul pacienților cu metastaze la distanță, depleția androgenică este tratamentul de elecție. Castrarea chirurgicală este eficientă, dar majoritatea pacienților preferă tratamentul cu leuprolid, 7,5 mg formă depot, i.m. lunar (pentru a inhiba producția de gonadotropină hipofizară) plus flutamid, 250 mg p.o. x 3/zi (un blocant al receptorilor androgenici). Valoarea asocierii flutamidului este încă în dezbatere. Abordările alternative includ: adrenalectomia, hipofizectomia, administrarea de estrogen și adrenalectomia medicală cu aminoglutetimidă. Media de supraviețuire pentru pacienții cu tumoră în stadiul D este de 33 de luni. Ocazional, pacienții răspund la stoparea terapiei hormonale prin reducerea dimensiunilor tumorii. Manipularea secundară hormonală acționează prin blocarea producției de androgeni în tumoră; medicamente ca abirateron, un inhibitor CYP17, care blochează sinteza de androgeni, și MDV3100, un antiandrogen, îmbunătățesc rata de supraviețuire generală. Mulți pacienți care evoluează bine pe terapie hormonală au tumori androgen-independente, adeseori asociate cu modificări genetice în receptorii androgenici și o nouă expresie a *bcl-2*, care poate contribui la rezistența la chimioterapie. În cancerul prostatic, chimioterapia este folosită ca tratament paliativ. Medicamente ca mitoxatron, estramustin și taxani, în special cabazitaxel, par să fie activi ca agenți unici; sunt în curs de testare și combinații de medicamente. Pacienții care primesc chimioterapie au mai multe șanse de ameliorare a durerii față de cei care primesc doar tratament de susținere. Sipuleucel-T, un vaccin activ specific, îmbunătățește

rata de supraviețuire cu aproximativ 4 luni în tumorile refractare hormonal, fără a produce modificări ale dimensiunilor tumorilor. Durerea osoasă cauzată de metastaze poate fi ameliorată cu stronțiu-89 sau samarium-153. Bifosfoanații scad incidența fracturilor patologice.

### ■ PROFILAXIA CANCERULUI DE PROSTATĂ

S-a demonstrat că finasterida și dutasterida reduc incidența cancerului de prostată cu 25%, dar nu s-a dovedit a avea efect asupra ratei generale de supraviețuire. În plus, cancerurile care apar într-adevăr par să fie deplasate către un grad Gleason mai înalt, deși urmărirea este limitată pentru evaluarea istoricului natural.

Pentru mai multe informații, vezi Scher H. I.: Benign and Malignant Diseases of the Prostate, cap. 95, p. 796, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 82

### Neoplasmul cu localizare primitivă necunoscută

Neoplasmul cu localizare primitivă necunoscută (NLPN) este definit prin următoarele criterii: există o biopsie care dovedește prezența neoplaziei; localizare primară inaparentă după anamneză, examinare fizică, radiografie toracică, CT abdominală și pelviană, hemoleucogramă completă, analize biochimice, mamografie (femei), nivelurile alfa-fetoproteinei (AFP) (la bărbați), ale gonadotropinei corionice umane  $\beta$  (hCG) (bărbați) și ale antigenului prostatic specific (PSA) (bărbați); și evaluare histologică care nu demonstrează prezența unei tumori primitive la locul de biopsie. Incidența NLPN este în scădere, probabil datorită criteriilor de diagnostic patologic mai bune. NLPN reprezintă astăzi aproximativ 3% dintre toate neoplaziile, față de 10-15% cu 15 ani în urmă. Majoritatea pacienților au peste 60 de ani. Tumorile sunt de obicei aneuploide. Liniile celulare derivate din aceste tumori pot avea anomalii ale cromozomului 1.

#### Manifestări clinice

Pacienții pot prezenta fatigabilitate, pierdere ponderală, dureri, sângerare, mărirea abdomenului, mase tumorale subcutanate și limfadenopatie. Odată ce s-a determinat prezența cancerului metastatic, eforturile pentru diagnostic ar trebui limitate pe evaluarea prezenței unor tumori potențial curabile, de exemplu, limfoame, boala Hodgkin, tumoră a celulelor germinale, cancer ovarian, cancer de cap sau de gât și tumori neuroectodermale primitive, sau tumori la care terapia poate avea valoare paliativă semnificativă, de exemplu, cancer mamar sau de prostată. În general, eforturile de a evalua prezența acestui tip de tumori depinde mai mult de anatomopatolog decât de testele diagnostice clinice costisitoare. Simptomele care se referă la o anumită localizare, un istoric de expunere la agenți carcinogeni sau antecedente de cauterizare a unei leziuni



**TABELUL 82-1** EVALUAREA PATOLOGICĂ POSIBILĂ A PROBELOR BIOPSICE DE LA PACIENȚI CU METASTAZE ALE UNEI TUMORI PRIMITIVE NEDETECTATE

Evaluare/trăsături	Sugerarea locului neoplaziei primitive
<b>Histologie (colorație hematoxilin-eozină)</b>	
Corpi psamoma, configurație papiloma-toasă	Ovar, tiroidă
Celule cu aspect de inel cu pecete	Stomac
<b>Imunohistologie</b>	
Antigenul comun leucocitar (LCA, CD45)	Neoplasm limfatic
Leu-M1	Boală Hodgkin
Antigenul membranal epitelial	Carcinom
Citokeratină	Carcinom
CEA	Carcinom
HMB45	Melanom
Desmină	Sarcom
Tiroglobulină	Carcinom tiroidian
Calcitonină	Carcinom medular tiroidian
Mioglobină	Rabdomiosarcom
PSA/fosfatază acidă prostatică	Prostată
AFP	Ficat, stomac, celule germinative
Fosfatază alcalină placentară	Celule germinative
Gonadotropină corionică umană $\beta$	Celule germinative
Markeri ai celulelor B, T	Neoplasm limfatic
Proteina S-100	Tumora neuroendocrină, melanom
Proteinele lichidului chistic	Sân, glande sudoripare
Receptori pentru estrogen și progesteron	Sân
Factorul VIII	Sarcom Kaposi, angiosarcom
Factorul de transcripție tiroidiană 1 (TTF-1)	Adenocarcinom pulmonar, tiroidă
Calretinină, mezotelină	Mezoteliom
URO-III, trombomodulină	Vezică urinară
<b>Flowcitometrie</b>	
Markeri ai celulelor B, T	Neoplasm limfatic
<b>Ultrastructură</b>	
Filamente actin-miozinice	Rabdomiosarcom
Granule secretorii	Tumori neuroendocrine
Desmozomi	Carcinom
Premelanozomi	Melanom

**TABELUL 82-1** EVALUAREA PATOLOGICĂ POSIBILĂ A PROBELOR BIOPSICE DE LA PACIENȚI CU METASTAZE ALE UNEI TUMORI PRIMITIVE NEDETECTATE (CONTINUARE)

Citogenetică	
Izocromozoul 12p; 12q (-)	Celule germinative
t(11;22)	Sarcom Ewing, tumoră neuroectodermală primitivă
t(8;14) <sup>a</sup>	Neoplasm limfatic
3p(-)	Carcinom pulmonar cu celule mici; carcinom renal; mezoteliom
t(X;18)	Sarcom sinovial
t(12;16)	Liposarcom mixoid
t(12;22)	Sarcom cu celule clare (melanomul părților moi)
t(2;13)	Rabdomiosarcom alveolar
1p(-)	Neuroblastom
Analiza receptorilor	
Receptor de estrogen/progesteron	Sân
Studii de biologie moleculară	
Imunoglobuline, <i>bcl-2</i> , rearanjare genică a receptorilor celulei T	Neoplasm limfatic

<sup>a</sup>Sau oricare altă rearanjare care implică gena receptorului antigen.

**Abrevieri:** AFP, alfafetoproteină; CEA, antigen carcinoembrionic; PSA, antigen prostatic specific.

cutanate pot să sugereze un anumit test clinic; revederea atentă a caracteristicilor tumorale microscopice, ultrastructurale, imunologice, ale cariotipului și de biologie moleculară, folosind un volum adecvat de țesut tumoral, reprezintă cea mai importantă caracteristică a demersului diagnostic, în absența unor indicații din anamneză sau examinare clinică (Tabelul 82-1).

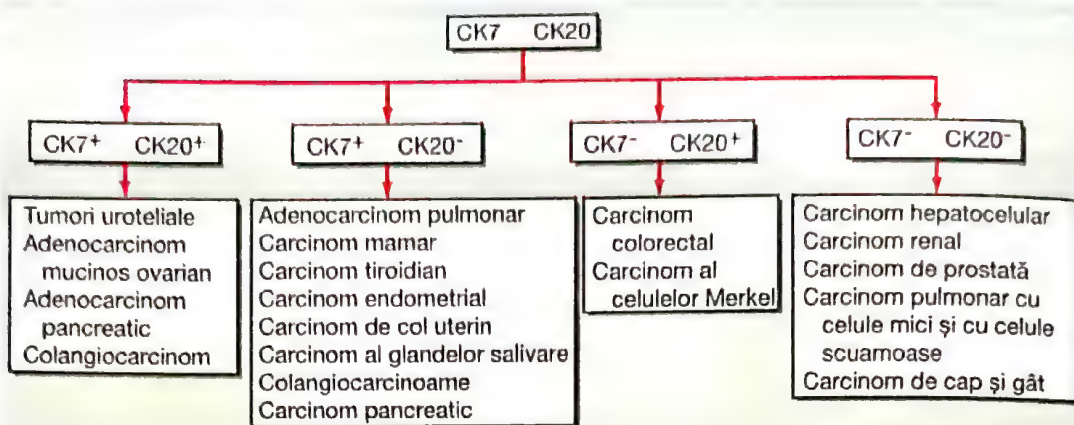
### Histologie

Aproximativ 60% dintre NPLN sunt adenocarcinoame, 5% sunt carcinoame cu celule scuamoase și 30% sunt neoplasme cu diferențiere slabă, care nu sunt clasificate mai departe prin microscopie optică. Expresia subtipurilor citokeratinei poate reduce aria posibilelor diagnostice (Fig. 82-1).

### Prognostic

Pacienții cu carcinoame cu celule scuamoase au o perioadă de supraviețuire medie de 9 luni; cei cu adenocarcinom sau cu tumori neclasificate au o supraviețuire medie de 4-6 luni. Pacienții la care poate fi identificată tumora primitivă au un prognostic mai bun. Afectarea de zone limitate și histologia neuroendocrină sunt factori de prognostic favorabil. Pacienții fără un diagnostic primar trebuie tratați paliativ prin radioterapia leziunilor simptomatice. Tratamentul chimioterapic rareori produce un răspuns, dar întotdeauna are efecte toxice. Anumite caracteristici clinice pot permite efectuarea unei terapii individualizate.





**FIGURA 82-1** Abordarea markerilor pentru citokeratină (CK7 și CK20), utilizați în NLPN.

## ■ SINDROMUL CANCERULUI NECUNOSCUȚ AL CELULELOR GERMINATIVE EXTRAGONADALE

La pacienții cu vârsta < 50 de ani, cu tumori care implică structuri centrale, parenchim pulmonar sau noduli limfatici și evidența creșterii tumorale rapide, tumora celulelor germinative este un diagnostic posibil. Markerii serici tumorali pot fi sau nu crescuți. Tratamentul cu cisplatină, etoposid și bleomicină (Cap. 79) poate induce un răspuns la  $\geq 25\%$  dintre cazuri și aproximativ 15% pot fi vindecate. La pacienții cu tumori care prezintă anomalii ale cromozomului 12 ar trebui făcut un studiu al acestui tip de tratament.

## ■ CARCINOMATOZA PERITONEALĂ LA FEMEI

Pacientele care prezintă o masă tumorală pelviană sau durere și care sunt descoperite că au adenocarcinom difuz în cavitatea peritoneală, dar fără a ști locul de origine al acestuia, probabil că au un carcinom seros papilar peritoneal primitiv. Prezența corpurilor psamoma la nivelul tumorii și nivelurile serice crescute ale CA-125 indică originea ovariană. Tratamentul în acest caz constă în rezecție chirurgicală urmată de chimioterapie combinată cu paclitaxel plus cisplatină sau carboplatină (Cap. 80). Aproximativ 20% dintre paciente răspund la acest tratament, iar 10% pot supraviețui doi ani după diagnostic.

## ■ CARCINOMUL UNUI GANGLION LIMFATIC AXILAR LA FEMEI

O astfel de pacientă trebuie să primească terapie adjuvantă pentru cancer mamar, adecvată pentru statusul menopauzal chiar în absența unei mase tumorale mamare la examenul fizic sau mamografie și receptori tumorali pentru estrogen și progesteron nedeterminați sau negativi (Cap. 77). Cu excepția cazului în care sânul contralateral este iradiat, până la 50% dintre aceste paciente vor dezvolta ulterior o masă tumorală mamară. Deși aceasta este o situație clinică rară, este posibilă supraviețuirea pe termen lung similară celei a pacienților cu cancer mamar în stadiul II.

## ■ METASTAZE OSOASE OSTEOLASTICE LA BĂRBAȚI

În acest caz posibilitatea cancerului de prostată este mare; trebuie luată în considerare terapia hormonală empirică (leuprolid și flutamid) (Cap. 81).

## ■ METASTAZE ALE GANGLIONILOR LIMFATICI CERVICALI

Chiar dacă panendoscopia nu arată o tumoră primitivă la nivelul capului sau al gâtului, tratamentul cu 5-fluorouracil și cisplatină poate produce un răspuns, putând conduce la prelungirea duratei de viață (Cap. 75).

Pentru mai multe informații, vezi Varadhachary G. R., Abbruzzese J. L.: Carcinoma of Unknown Primary, cap. 99, p. 821, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 83

### Sindroamele paraneoplazice endocrine

Atât tumorile benigne, cât și cele maligne ale țesutului nonendocrin pot secreta o varietate de hormoni, în principal hormoni peptidici, și multe dintre ele secretă mai mult de un hormon (Tabelul 83-1). Din punct de vedere clinic, producția de hormon ectopic este importantă din două motive.

În primul rând, sindroamele endocrine care rezultă pot fi primele manifestări ale neoplasmului sau pot apărea mai târziu în cursul evoluției. Uneori manifestările endocrine au semnificație mai mare decât tumora în sine, de exemplu, la pacienții cu o tumoră benignă sau o neoplazie care se dezvoltă lent și care secretă hormon de eliberare a corticotropinei ce produce sindrom Cushing fulminant. Frecvența recunoașterii producției hormonale ectopice variază în funcție de criteriile utilizate pentru diagnostic. Cele mai frecvente sindroame cu importanță clinică sunt: hipersecreția de hormon adrenocorticotrop (ACTH), hipercalcemia și hipoglicemia. Într-adevăr, secreția ectopică de ACTH este responsabilă de 15-20% dintre cazurile de sindrom Cushing și aproximativ 50% dintre pacienții cu hipercalcemie au mai curând o neoplazie, nu hiperparatiroidism. Din cauza rapidității dezvoltării secreției hormonale în cazul unor tumori care cresc rapid, diagnosticul poate necesita un grad înalt de suspiciune, iar nivelurile hormonale pot fi mult crescute față de manifestări.

În al doilea rând, hormonii ectopici au rol de markeri periferici importanți pentru neoplasm. Din cauza spectrului larg al secreției de hormoni ectopici, evaluările screening ale nivelurilor plasmatice hormonale în scop diagnostic nu sunt eficiente din punct de vedere al costurilor. Totuși, la pacienții cu neoplasme cunoscute ca secretoare de hormoni, măsurările seriate ale nivelurilor hormonilor circulanți pot fi utile ca markeri ai efectuării exciziei tumorale și pentru eficacitatea radioterapiei sau a chimioterapiei. De asemenea, recurența tumorii poate fi marcată de reapariția unor niveluri plasmatice hormonale crescute, înainte ca masa tumorală să devină evidentă. Totuși, unele tumori nu secretă hormoni în cazul recurenței, astfel că evaluarea hormonală nu poate fi considerată o dovadă unică a activității tumorale.

#### TRATAMENT

#### Sindroame paraneoplazice endocrine

Tratamentul tumorilor care produc hormoni ectopici constă, atunci când este posibil, în excizia acestora. Când tumora nu poate fi rezecată sau este incurabilă, terapia specifică poate consta în inhibarea secreției hormonale (octreotid pentru acromegalie sau mitotan pentru a inhiba steroidogeneza



**TABELUL 83-1 SINDROAME PARANEOPLAZICE CAUZATE DE PRODUCEREA ECTOPICĂ DE HORMONI**

Sindromul para-neoplazic	Hormonul ectopic	Tumora asociată tipic cu acest sindrom <sup>a</sup>
<b>Frecvente</b>		
Hipecalcemia din neoplazie	Proteina asemănătoare hormonului paratiroidian (PTHrP)	Cancer cu celule scuamoase (cap și gât, plămân, piele), mamar, genitourinar, gastrointestinal
	1,25 dihidroxivitamina D	Limfoame
	Hormon paratiroidian (PTH) (rar)	Plămân, ovar
Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Prostaglandina E2 (PGE2)	Renal, plămân
	Vasopresină	Plămân (celule scuamoase, celule mici), gastrointestinal, genitourinar, ovarian
Sindromul Cushing	Hormon adrenocorticotrop (ACTH)	Plămân (celule mici, carcinoid bronșic, adenocarcinom scuamos), timus, celule insulare pancreatice, carcinom medular tiroidian
	Hormon de eliberare a corticotropinei (CRH) (rar)	Celule insulare pancreatice, carcinom, plămân, prostată
	Expresia ectopică a peptidului inhibitor gastric (GIP), hormon luteinizant (LH), gonadotropina corionică umană (hCG), alți receptori cuplați cu proteina G (rar)	Hiperplazia macronodulară suprarenaliană
<b>Mai puțin frecvente</b>		
Hipoglicemia celulelor noninsulare	Factorul de creștere insulin-like (IGF-II)	Tumori mezenchimale, sarcoame, suprarenale, hepatic, gastrointestinal, rinichi, prostată
	Insulină (rar)	Col uterin (carcinom cu celule mici)
Sindrom de feminizare la bărbați	hCG <sup>b</sup>	Cancer testicular (embriionar, seminom), germionom, coriocarcinoame, cancer pulmonar, cancer hepatic, cancer al celulelor insulare pancreatice

**TABELUL 83-1** SINDROAME PARANEOPLAZICE CAUZATE DE PRODUCEREA ECTOPICĂ DE HORMONI (CONTINUARE)

Sindromul para-neoplazic	Hormonul ectopic	Tumora asociată tipic cu acest sindrom <sup>a</sup>
<b>Mai puțin frecvente</b>		
Diaree sau hiper-motilitate intestinală	Calcitonină <sup>c</sup>	Cancer pulmonar, cancer de colon, cancer mamar, carcinom tiroidian medular
	Peptid intestinal vasoactiv (VIP)	Cancer de pancreas, feocromocitom, cancer de esofag
<b>Rare</b>		
Osteomalacia oncogenică	Fosfationă [factorul 23 de creștere a fibroblastelor (FGF23)]	Hemangiopericitom, osteoblastom, fibrom, sarcom, tumori cu celule gigantice, cancer de prostată, cancer pulmonar
Acromegalie	Hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH)	Cancer al celulelor insulare pancreatice, cancer bronșic și alte carcinoame
	Hormonul de creștere (GH)	Cancer pulmonar, cancer al celulelor insulare pancreatice
Hipertiroidism	Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH)	Molă hidatidiformă, tumori embrionare, struma ovarii
Hipertensiune arterială	Renină	Tumori juxtaglomerulare, cancer renal, cancer pulmonar, cancer de pancreas și ovarian

<sup>a</sup> Numai cele mai frecvente tipuri de tumori se află în tabel. Pentru majoritatea sindroamelor hormonale ectopice, studiile au arătat că tumorile produc unul sau mai mulți hormoni.

<sup>b</sup> hCG este produs de tumorile trofoblastice. Anumite tumori produc cantități disproporționate de subunități hCG $\alpha$  și  $\beta$ . Nivelurile crescute de hCG produc rareori hipertiroidism din cauza legării slabe de receptorii TSH.

<sup>c</sup> Calcitonina este produsă de carcinomul tiroidian medular și este folosită ca marker tumoral.

adrenală și în sindromul de ACTH ectopic) sau blocarea acțiunii hormonului la nivel tisular (desmeclociclină pentru sindromul secreției inadecvate de vasopresină).

## ■ HIPERCALCEMIA

Fiind el mai frecvent sindrom paraneoplazic, hipercalcemia din neoplazie este responsabilă pentru 40% dintre toate hipercalcemiile. Dintre pacienții cu cancer care prezintă hipercalcemie, 80% au hipercalcemie umorală mediată de peptidul asemănător hormonului paratiroidian, iar 20% au hipercalcemie osteolitică locală mediată de citokine, cum este interleukina 1, și factorul de necroză tumorală. Multe tipuri de tumori pot produce hipercalcemie (Tabelul 83-1). Simptomele includ stare de rău, oboseală, confuzie, anorexie, dureri



osoase, poliurie, oboseală musculară, constipație, grețuri și vărsături. În cazul unei hipercalcemii marcate, simptomele sunt: confuzie, letargie, comă și deces. Perioada medie de supraviețuire în cazul cancerului hipercalcemic este 1-3 luni. Tratamentul cu soluție salină, furosemid și pamidronat (60-90 mg i.v.) sau zoledronat (4-8 mg i.v.) controlează nivelul calciului în 48 de ore și oprește eliberarea de calciu pentru câteva săptămâni. Bifosfonații orali pot fi utilizați în administrarea cronică. În cazul unei neoplazii hematologice, hipercalcemia poate răspunde la glucocorticoizi.

### ■ HIPONATREMIA

Cel mai frecvent descoperită la indivizii asimptomatici în cadrul unei evaluări de rutină, hiponatremia este de obicei cauzată de secreția tumorală de arginin-vasopresină, o afecțiune denumită *sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic* (SIADH). De asemenea, hormonul natriuretic atrial poate determina hiponatremia. SIADH apare cel mai frecvent asociat cu cancerul pulmonar cu celule mici (15%) și cu cancerul la nivelul capului și al gâtului (3%). O varietate mare de medicamente poate produce acest sindrom. Simptomele ca: oboseală, dificultăți de concentrare, greață, oboseală musculară, anorexie și cefalee pot fi controlate prin restricția aportului de lichide la 500 mL/zi sau blocarea efectelor hormonului cu demeclociclina, 600-1200 mg/zi. În cazul hiponatremiei severe ( $< 115$  meq/L) sau al alterării statusului mintal, pot fi necesare hidratarea cu soluție salină normală și furosemid; rata de corecție trebuie să fie  $< 1$  meq/L pe oră pentru a preveni complicațiile.

### ■ SINDROMUL SECREȚIEI ECTOPICE DE ACTH

Când ARNm al pro-opiomelanocortinei din tumoră este procesat în ACTH, se poate produce secreția excesivă de glucocorticoizi și mineralocorticoizi. Pacienții dezvoltă sindrom Cushing cu alcaloză hipokaliemică, oboseală musculară, hipertensiune arterială și hiperglicemie. aproape jumătate dintre cazuri apar în cancerul pulmonar cu celule mici. Producerea de ACTH influențează negativ prognosticul. Pentru a inhiba sinteza de steroizi adrenalieni se poate administra ketoconazol (400-1200 mg/zi) sau metyrapon (1-4 g/zi).

Pentru mai multe informații, vezi Jameson J. L., Longo D. L.: Paraneoplastic Syndromes: Endocrinologic/Hematologic, cap. 100. p. 826, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 84

### Sindroame paraneoplazice neurologice

Bolile neurologice paraneoplazice sunt sindroame legate de o neoplazie, care pot afecta orice parte a sistemului nervos; sunt cauzate de alte mecanisme decât metastazele sau complicațiile cancerului (coagulopatii, accident vascular cerebral, boli metabolice sau nutriționale, infecții și efecte secundare ale terapiei anticanceroase). La 60% dintre pacienți, simptomele neurologice preced diagnosticul

osoase, poliurie, oboseală musculară, constipație, grețuri și vărsături. În cazul unei hipercalcemii marcate, simptomele sunt: confuzie, letargie, comă și deces. Perioada medie de supraviețuire în cazul cancerului hipercalcemic este 1-3 luni. Tratamentul cu soluție salină, furosemid și pamidronat (60-90 mg i.v.) sau zoledronat (4-8 mg i.v.) controlează nivelul calciului în 48 de ore și oprește eliberarea de calciu pentru câteva săptămâni. Bifosfonații orali pot fi utilizați în administrarea cronică. În cazul unei neoplazii hematologice, hipercalcemia poate răspunde la glucocorticoizi.

#### ■ HIPONATREMIA

Cel mai frecvent descoperită la indivizii asimptomatici în cadrul unei evaluări de rutină, hiponatremia este de obicei cauzată de secreția tumorală de arginin-vasopresină, o afecțiune denumită *sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic* (SIADH). De asemenea, hormonul natriuretic atrial poate determina hiponatremia. SIADH apare cel mai frecvent asociat cu cancerul pulmonar cu celule mici (15%) și cu cancerul la nivelul capului și al gâtului (3%). O varietate mare de medicamente poate produce acest sindrom. Simptomele ca: oboseală, dificultăți de concentrare, greață, oboseală musculară, anorexie și cefalee pot fi controlate prin restricția aportului de lichide la 500 mL/zi sau blocarea efectelor hormonului cu demeclociclină, 600-1200 mg/zi. În cazul hiponatremiei severe ( $< 115$  meq/L) sau al alterării statusului mintal, pot fi necesare hidratarea cu soluție salină normală și furosemid; rata de corecție trebuie să fie  $< 1$  meq/L pe oră pentru a preveni complicațiile.

#### ■ SINDROMUL SECREȚIEI ECTOPICE DE ACTH

Când ARNm al pro-opiomelanocortinei din tumoră este procesat în ACTH, se poate produce secreția excesivă de glucocorticoizi și mineralocorticoizi. Pacienții dezvoltă sindrom Cushing cu alcaloză hipokaliemică, oboseală musculară, hipertensiune arterială și hiperglicemie. aproape jumătate dintre cazuri apar în cancerul pulmonar cu celule mici. Producerea de ACTH influențează negativ prognosticul. Pentru a inhiba sinteza de steroizi adrenalieni se poate administra ketoconazol (400-1200 mg/zi) sau metyrapon (1-4 g/zi).

Pentru mai multe informații, vezi Jameson J. L., Longo D. L.: Paraneoplastic Syndromes: Endocrinologic/Hematologic, cap. 100. p. 826, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 84

### Sindroame paraneoplazice neurologice

Bolile neurologice paraneoplazice sunt sindroame legate de o neoplazie, care pot afecta orice parte a sistemului nervos; sunt cauzate de alte mecanisme decât metastazele sau complicațiile cancerului (coagulopatii, accident vascular cerebral, boli metabolice sau nutriționale, infecții și efecte secundare ale terapiei anticanceroase). La 60% dintre pacienți, simptomele neurologice preced diagnosticul



**TABELUL 84-1 SINDROAME PARANEOPLAZICE ALE SISTEMULUI NERVOS**

Sindroame clasice: apar de obicei în asociere cu o neoplazie	Sindroame neclasice: pot apărea cu sau fără asociere cu o neoplazie
Encefalomielită	Encefalita trunchiului cerebral
Encefalită limbică	Sindromul omului înțepenit
Degenerescență cerebrală (adult)	Mielopatia necrozantă
Opsoclonie – mioclonie	Boala de neuron motor
Neuropatie senzorială subacută	Sindromul Guillain-Barré
Pareză sau pseudoobstrucție gastrică	Neuropatia senzitivo-motorie mixtă subacută și cronică
Dermatomiozită (adult)	Neuropatia asociată cu discrazia plasmocitelor și limfom
Sindromul miastenic Lambert-Eaton	Vasculita nervului
Cancer sau melanom asociat cu retinopatie	Neuropatie autonomă pură
	Miopatie acută necrozantă
	Polimiozită
	Vasculită musculară
	Neuropatie optică
	Proliferare melanocitară uveală difuză bilaterală

cancerului. Sindroamele neurologice paraneoplazice apar la 0,5-1% dintre toți pacienții cu cancer, la 2-3% dintre pacienții cu neuroblastom sau cancer pulmonar cu celule mici și la 30-50% dintre pacienții cu timom sau mielom sclerotic.

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Recunoașterea unui sindrom paraneoplazic distinct (Tabelul 84-1) ar trebui să determine căutarea unei neoplazii, ca și tratamentul prompt al tumorii, pentru a îmbunătăți evoluția sindromului; multe dintre aceste afecțiuni pot apărea și în absența unui cancer. Diagnosticul se bazează pe modelul clinic, excluderea altor boli legate de cancer, confirmarea prin studii de laborator a prezenței anticorpilor în ser sau LCR sau teste de electrodiagnostic. Majoritatea sindroamelor paraneoplazice neurologice sunt mediate imunologic, prin proteinele neuronale exprimate în tumori. Sindroamele paraneoplazice neurologice asociate cu răspuns imun împotriva antigenilor celulari răspund adesea slab la tratament (Tabelul 84-2), în timp ce acelea asociate cu anticorpi împotriva antigenilor de pe suprafața neuronilor din SNC sau de la nivelul sinapselor neuromusculare răspund mai bine la imunoterapie (Tabelul 84-3). Pentru orice tip de sindrom paraneoplazic, dacă anticorpii antineuronali sunt negativi, diagnosticul se bazează pe demonstrarea cancerului și pe excluderea altor boli legate de neoplazie sau independente. CT al întregului organism asociată cu PET descoperă adesea tumori nedetectate prin alte teste.

**TABELUL 84-2** ANTICORPI ÎMPOTRIVA ANTIGENELOR CELULARE, SINDROAME ȘI CANCERE ASOCIATE

Anticorp	Sindrom neurologic asociat	Tumori
Anti-Hu	Encefalomielită, neuropatie senzorială subacută	Cancer pulmonar cu celule mici
Anti-Yo	Degenerescență cerebelară	Cancer ovarian, cancer mamar
Anti-Ri	Degenerescență cerebelară, opsoclonie	Cancer mamar, cancer ginecologic, cancer pulmonar cu celule mici
Anti-Tr	Degenerescență cerebelară	Limfom Hodgkin
Anti-CV <sub>2</sub> /CRMP5	Encefalomielită, coree, nevrită optică, uveită, neuropatie periferică	Cancer pulmonar cu celule mici, timom, altele
Proteine anti-Ma	Encefalită limbică, hipotalamică, de trunchi cerebral	Cancer testicular (Ma2) altele (Ma)
Anti-amfifizin	Sindromul omului rigid encefalomielită	Cancer mamar, SCLC
Recoverina, anticorpi celulari bi-polari, altele <sup>a</sup>	Retinopatie legată de cancer (CAR)	Cancer pulmonar cu celule mici, melanom (MAR)
	Retinopatie asociată cu melanom (MAR)	
Anti-GAD	Sindromul omului rigid, sindroame cerebelare	Asociere tumorală rară (timom)

<sup>a</sup> Au fost identificați mai mulți antigeni țintă.

**Abrevieri:** SCLC, cancer pulmonar cu celule mici.

### Sindroame paraneoplazice ale sistemului nervos central și ale ganglionilor rădăcinii dorsale

RMN-ul și analiza LCR sunt importante pentru eliminarea diagnosticului de complicații neurologice din cauza răspândirii directe a cancerului. În majoritatea acestor sindroame paraneoplazice, caracteristicile RMN sunt nespecifice. Analiza LCR arată: pleiocitoză ușoară sau moderată (< 200 de celule mononucleare, predominant limfocite), creșterea concentrației proteinelor, sinteza intratecală de IgG și prezența variabilă de benzi oligoclonale.

- **Encefalita limbică** se caracterizează prin confuzie, depresie, agitație, anxietate, deficite severe ale memoriei pe termen scurt, convulsii parțiale complexe și demență; de obicei, RMN arată anomalii ale lobului temporal medial unilateral sau bilateral.
- **Degenerescența cerebelară paraneoplazică** debutează cu amețeli, oscilopsie, vedere dublă sau încețoșată, grețuri și vărsături; după câteva zile sau săptămâni pot apărea disartrie, ataxie a mersului și a membrelor și disfagie variabilă.
- **Sindromul de opsoclonie-mioclonie** constă în mișcări oculare involuntare, dezordonate, în toate direcțiile, asociate cu mioclonii; se asociază frecvent cu ataxia.



**TABELUL 84-2 ANTICORPI ÎMPOTRIVA ANTIGENELOR CELULARE, SINDROAME ȘI CANCERE ASOCIATE**

Anticorp	Sindrom neurologic asociat	Tumori
Anti-Hu	Encefalomielită, neuropatie senzorială subacută	Cancer pulmonar cu celule mici
Anti-Yo	Degenerescență cerebelară	Cancer ovarian, cancer mamar
Anti-Ri	Degenerescență cerebelară, opsoclonie	Cancer mamar, cancer ginecologic, cancer pulmonar cu celule mici
Anti-Tr	Degenerescență cerebelară	Limfom Hodgkin
Anti-CV <sub>2</sub> /CRMP5	Encefalomielită, coree, nevrită optică, uveită, neuropatie periferică	Cancer pulmonar cu celule mici, timom, altele
Proteine anti-Ma	Encefalită limbică, hipotalamică, de trunchi cerebral	Cancer testicular (Ma2) altele (Ma)
Anti-amfifizin	Sindromul omului rigid encefalomielită	Cancer mamar, SCLC
Recoverina, anticorpi celulari bipolari, altele <sup>a</sup>	Retinopatie legată de cancer (CAR)	Cancer pulmonar cu celule mici, melanom (MAR)
Anti-GAD	Retinopatie asociată cu melanom (MAR) Sindromul omului rigid, sindroame cerebelare	Asociere tumorală rară (timom)

<sup>a</sup> Au fost identificați mai mulți antigeni țintă.

**Abrevieri:** SCLC, cancer pulmonar cu celule mici.

### Sindroame paraneoplazice ale sistemului nervos central și ale ganglionilor rădăcinii dorsale

RMN-ul și analiza LCR sunt importante pentru eliminarea diagnosticului de complicații neurologice din cauza răspândirii directe a cancerului. În majoritatea acestor sindroame paraneoplazice, caracteristicile RMN sunt nespecifice. Analiza LCR arată: pleiocitoză ușoară sau moderată (< 200 de celule mononucleare, predominant limfocite), creșterea concentrației proteinelor, sinteza intratecală de IgG și prezența variabilă de benzi oligoclonale.

- *Encefalita limbică* se caracterizează prin confuzie, depresie, agitație, anxietate, deficite severe ale memoriei pe termen scurt, convulsii parțiale complexe și demență; de obicei, RMN arată anomalii ale lobului temporal medial unilateral sau bilateral.
- *Degenerescența cerebelară paraneoplazică* debutează cu amețeli, oscilopsie, vedere dublă sau încețoșată, grețuri și vărsături; după câteva zile sau săptămâni pot apărea disartrie, ataxie a mersului și a membrelor și disfagie variabilă.
- *Sindromul de opsoclonie-mioclonie* constă în mișcări oculare involuntare, dezordonate, în toate direcțiile, asociate cu mioclonii; se asociază frecvent cu ataxia.

**TABELUL 84-3** ANTICORPI ANTI-SUPRAFAȚĂ CELULARĂ SAU ANTIGENE SINAPTICE, SINDROAME ȘI TUMORI ASOCIATE

Anticorpi	Sindrom neurologic	Tumora asociată
Anti-AChR (mușchi) <sup>a</sup>	Miastenia gravis	Timom
Anti-AChR (neuron) <sup>a</sup>	Neuropatie autonomă	Cancer pulmonar cu celule mici
Proteine anti-VGKC <sup>b</sup> (LGI1, Caspr2)	Neuromiotonie, encefalită limbică	Timom, cancer pulmonar cu celule mici
Anti-VGCC <sup>c</sup>	Sindrom miastenic Lambert-Eaton, degenerescență cerebelară	Carcinom pulmonar cu celule mici
Anti-NMDAR <sup>d</sup>	Encefalită anti-NMDAR	Teratom
Anti-AMPA <sup>d</sup>	Encefalită limbică cu recidive	Cancer pulmonar cu celule mici, timom, cancer mamar
Anti-GABA <sub>B</sub> <sup>d</sup>	Encefalită limbică, convulsii	Cancer pulmonar cu celule mici, cancer neuroendocrin
Receptor pentru glicină <sup>d</sup>	Encefalomielite cu rigiditate, sindromul omului rigid	Cancer pulmonar

<sup>a</sup> A fost demonstrat un rol patogen direct al acestor anticorpi.

<sup>b</sup> Proteinele anti-VGKC sunt patogene în anumite tipuri de neuromiotonie.

<sup>c</sup> Anticorpii anti-VGCC sunt patogeni pentru sindromul miastenic Lambert-Eaton.

<sup>d</sup> Acești anticorpi sunt puternic suspectați ca fiind patogeni.

**Abrevieri:** AChR, receptor pentru acetilcolină; AMPAR, receptor pentru  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-acid propionic; GABA<sub>B</sub>R, receptor pentru acidul gama-amino-butaric B; GAD, decarboxilaza acidului glutamic; NMDAR, receptor pentru *N*-metil-D-aspartat; VGCC, canal de calciu dependent de voltaj.

- *Mielopatia necrotizantă acută.* Incidența sindroamelor paraneoplazice ale măduvei spinării a scăzut în ultimii ani, dar nu se știe dacă acest fenomen este datorat îmbunătățirii intervențiilor oncologice sau unei detectări mai bune a etiologiilor nonparaneoplazice.
- *Retinopatia paraneoplazică* implică disfuncția celulelor cu conuri și bastonașe, caracterizată prin fotosensibilitate, pierderea progresivă a vederii și a percepției culorilor; scotoame inelare și centrale, cecitate nocturnă și atenuarea răspunsului fotic și scotic pe electroretinogramă (ERG).
- *Ganglionopatia la nivelul rădăcinii dorsale* (neuropatie senzorială) se caracterizează prin deficite senzoriale care pot fi simetrice sau asimetrice, disestezie dureroasă, dureri radiculare și reflexe reduse sau absente; pot fi implicate toate modalitățile senzoriale.

### Sindroame neoplazice ce afectează nervii și mușchii

Aceste afecțiuni pot apărea oricând în timpul evoluției bolii neoplazice. Studiile de imunofixare în ser și urină trebuie luate în considerare la pacienții



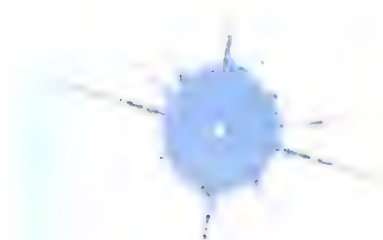
cu neuropatie periferică de cauză necunoscută; descoperirea unei gamopatii monoclonale sugerează necesitatea unor studii suplimentare pentru detectarea unei malignități a celulelor B sau a plasmocitelor. În neuropatiile paraneoplazice, anticorpii antineuronali utili pentru diagnostic sunt limitați la anti CV<sub>2</sub>/CRMP5 și anti-Hu.

Miastenia gravis este discutată în [Capitolul 206](#) și dermatomiozita în [Capitolul 207](#).

## TRATAMENT

### Sindroame paraneoplazice neurologice

- Tratamentul sindroamelor paraneoplazice neurologice se concentrează în principal pe recunoașterea și controlul neoplaziei subiacente; au fost raportate stabilizarea sau ameliorarea simptomelor la pacienții la care tumora este controlată eficient.
- A fost descris un răspuns variabil după tratamentul cu glucocorticoizi și alte medicamente imunosupresoare, ca și cu Ig i.v. și plasmafereză.
- Aceste sindroame paraneoplazice neurologice cauzate de anticorpi anti-suprafață celulară sau antigene sinaptice răspund mult mai bine la tratament.



Pentru mai multe informații, vezi Dalmau J., Rosenfeld M. R.: Paraneoplastic Neurologic Syndromes, cap. 101, p. 833, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 85

Diagnosticul bolilor  
infecțioase

Diagnosticul de laborator al infecțiilor necesită evidențierea, fie directă, fie indirectă, a agenților virali, bacterieni, micotici sau parazitari din țesuturile, lichidele sau excrețiile gazdei. Metodele tradiționale de detecție (microscopie și caracterizare fenotipică) sunt consumatoare de timp și sunt din ce în ce mai des înlocuite cu probe de sondare a acizilor nucleici.

## ■ MICROSCOPIE

- Frotiul umed: este cea mai simplă metodă de evaluare microscopică, putând fi utilizată pentru anumite microorganisme de dimensiuni mari și/sau mobile. De exemplu, combinația frotiu umed cu iluminarea de câmp întunecat permite detectarea spirochetelor în leziunile genitale sau a microorganismelor *Borrelia* și *Leptospira* în sânge.
  - Elementele fungice pot fi identificate, în probele recoltate prin abraziunea tegumentului, prin folosirea frotiului umed preparat cu KOH 10%.
  - Unele frotiuri umede sunt supuse colorării pentru a îmbunătăți detecția și identificarea morfologică – de exemplu, cerneala de India pentru vizualizarea criptocitelor incapsulate în LCR și lactofenol colorat bleu pentru identificarea morfologică a elementelor fungice.
- Colorarea: tehnicile de colorare permit observarea cu acuratețe a microorganismelor.
  - Colorația Gram: permite diferențierea între microorganismele cu perete celular gros peptidoglicanic (Gram-pozitive) și cele cu perete celular subțire peptidoglicanic și membrane celulare care pot fi dizolvate cu alcool sau acetonă (Gram-negative).
    - Această colorație este în mod special utilă pentru examinarea sputei în scopul detectării prezenței polimorfonuclearelor și a bacteriilor. Prezența a > 10 celule epiteliale per câmp de putere joasă și a mai multor tipuri de bacterii sugerează contaminarea cu microfloră orală.
    - În fluidele în mod normale sterile (de exemplu, LCR, lichid pleural și articular), detectarea de bacterii sugerează etiologia infecțioasă (Fig. 85-1) și se corelează cu prezența a > 10<sup>4</sup> bacterii/mL.
    - Sensibilitatea este mărită prin centrifugare înainte de colorare.
  - Colorația pentru acid-alcool rezistenți: identifică microorganismele capabile să rețină colorantul carbolfuxină după spălarea cu un solvent acid/organic (de exemplu, *Mycobacterium spp*). Modificări ale acestei proceduri permit detectarea microorganismelor slab acid-alcool-rezistente (de exemplu, *Nocardia*).
  - Colorațiile imunofluorescente: folosesc anticorpi – fie marcați direct cu un compus fluorescent, fie detectați indirect printr-un anticorp imunofluorescent secundar – pentru a evidenția antigenele virale (de exemplu,



### Microorganisme Gram-negative

	Doar GRx	Oxidază +	Oxidază -	Dificil	Anaerobe	Curbe
Bacili		<i>Pseudomonas</i> <i>Aeromonas</i> <i>Pasteurella</i> Altele	<i>Enterobacteriaceae</i> Altele	<i>Haemophilus</i> <i>Legionella</i> <i>Bordetella</i> <i>Brucella</i> <i>Francisella</i> Altele	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Fresobacterium</i> Altele	<i>Vibrio</i> <i>Capmpylo-</i>
Coci	<i>Neisseria</i> <i>Branhamella</i>				<i>Veillonella</i> <i>Acidaminococcus</i> <i>Mega sphaera</i>	

### Microorganisme Gram-pozitive

	Ramificate	Spori	Acido-rezistenți	Cataloză +	Cataloză -
Bacili	<i>Nocardia</i> <i>Actinomyces</i> <i>Bifidobacterium</i>	<i>Clostridium</i> <i>Bacillus</i>	<i>Mycobacterium</i>	<i>Corynebacterium</i> <i>Listeria</i> Altele	<i>Lactobacillus</i> Altele
Coci				<i>Staphylococcus</i> <i>Micrococcus</i> Altele	<i>Streptococcus</i>

**FIGURA 85-1** Interpretarea colorăției Gram.

CMV, HSV și virusurile respiratorii) în celulele din culturi și bacteriile dificil de cultivat (de exemplu, *Legionella pneumophila*).

### ■ DETECTAREA MACROSCOPICĂ A ANTIGENELOR

- Tehnica aglutinării cu latex și tehnica imunoenzimatică (EIA) sunt metode rapide și ieftine de identificare a bacteriilor, virusurilor sau a toxinelor bacteriene extracelulare, folosind antigene proteice sau polizaharidice.
- Aceste tehnici pot fi efectuate direct pe eșantioanele clinice sau după creșterea microorganismelor în laborator.

### ■ DETECTAREA PRIN CULTURĂ

- Succesul efortului de a cultiva un agent patogen specific depinde adeseori de procesul de cultivare și de transport coroborat cu algoritmul de procesare în laborator potrivit pentru specimen. Instrucțiunile pentru colectare și transport sunt enumerate în [Tabelul 85-1](#).
- Izolarea agentului patogen se bazează pe folosirea mediilor artificiale concepute pentru a întreține creșterea bacteriilor in vitro. Odată ce bacteria fost izolată, se folosesc diferite metode de caracterizare a izolatelor specifice (de exemplu, fenotiparea pe baza funcțiilor metabolice și enzimatică, cromatografia cu gaz-lichid, sondele de acizi nucleici).
- Virusurile cresc pe un monostrat de celule sensibile la infecția cu agentul viral suspectat. După incubare, celulele sunt examinate în vederea depistării efectelor citopatice sau se efectuează studii imuno-fluorescență pentru detectarea antigenelor virale.

### ■ METODE SEROLOGICE

- Măsurarea anticorpilor serici furnizează un marker indirect al infecției curente sau anterioare cu un anumit agent patogen.
- Testele serologice cantitative detectează creșterea titrului de anticorpi, utilizând eșantioane pereche, obținute la debutul bolii și apoi după 10-15 zile (faza acută și faza de convalescență). O creștere de patru ori a titrului de anticorpi este considerată o dovadă a infecției acute.
- De asemenea, testele serologice sunt utilizate pentru a documenta nivelurile de protecție ale anticorpilor, în special în afecțiunile pentru care sunt disponibile vaccinuri (de exemplu, rușeola, infecțiile cu VZV).

### ■ SONDELE DE ACIZI NUCLEICI

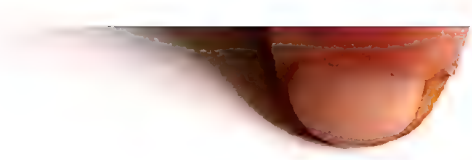
- Tehnicile pentru detecția și cuantificarea secvențelor specifice de ADN și ARN din probele clinice au devenit metodele de bază pentru diagnosticul infecțiilor și sunt utilizate pentru:
  1. detecția și/sau cuantificarea agenților patogeni specifici în probele clinice (de exemplu, *Neisseria gonorrhoeae*, HIV);
  2. pentru identificarea microorganismelor care sunt greu de cultivat sau identificat prin metode convenționale (de exemplu, *Tropheryma whippelii*, *Legionella*);
  3. pentru a determina dacă doi sau mai mulți agenți patogeni izolați aparțin aceleiași clone sau tulpini;
  4. pentru a predicționa sensibilitatea (tipică pentru virusuri) la antibiotic (de exemplu, HIV, *Mycobacterium tuberculosis*).
- Sensibilitatea și specificitatea metodei pentru detecție directă sunt comparabile cu ale majorității metodelor tradiționale, inclusiv EIA și cultivare.



**TABELUL 85-1 INSTRUCȚIUNI PENTRU COLECTAREA ȘI TRANSPORTUL PROBELOR ÎN VEDEREA CULTIVĂRII**

**Notă:** Laboratorul de microbiologie trebuie informat cu privire la originea produsului patologic recoltat și infecția care este suspectată. Aceste informații sunt importante pentru selectarea mediului de cultură și a duratei de cultivare.

Tipul culturii	Produs	Volum minim	Recipient	Observații
<b>Sânge</b>				
Sânge pentru culturi uzuale (hemoculturi pentru aerobi, anaerobi, levuri)	Sânge integral	Câte 10 mL în 2 sticlute pentru adulți și copii; câte 5 mL (dacă este posibil) în 2 sticlute pentru sugari; mai puțin pentru nou-născuți	Vezi mai jos <sup>a</sup>	Vezi mai jos <sup>b</sup>
Sânge pentru culturi fungice și de <i>Mycobacterium</i>	Sânge integral	Câte 10 mL în 2 sticlute sau eprubete de separare, dacă așa cere laboratorul	La fel ca pentru hemoculturile uzuale	Se specifică „pentru incubare prelungită”, dacă agentul fungic necesită 4 săptămâni sau mai mult pentru a crește.
Sânge, Isolator (liză prin centrifugare)	Sânge integral	10 mL	Eprubete de separare (Isolator)	Procedeu utilizat în special pentru fungi, <i>Mycobacterium</i> sau alte microorganisme aerobe dificil de cultivat ori pentru eliminarea antibioticelor din sângele cultivat, în care microorganismele sunt concentrate prin centrifugare.
<b>Tractul respirator</b>				
Nas	Secreție nazală	1 tampon	Sistem de transport steril cu mediu adecvat de transport	Pot fi utilizate tampoane de recoltare din alginat de calciu.
Faringe	Secreție la nivelul faringelui posterior,	1 tampon	Sistem de transport steril cu mediu adecvat de transport	Vezi mai jos <sup>c</sup>



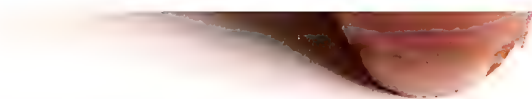
Spută	al zonelor ulcerative sau purulente Spută proaspătă (nu salivă)	2 mL	Sistem special de colectare a sputei sau recipient steril cu capac filetat	<i>Motiv de respingere:</i> materialul recoltat trebuie să fie spută, nu salivă. Examenul prin colorație Gram, cu evidențierea celulelor epiteliale și polimorfonuclearelor (PMN), poate constitui o parte importantă a procesului de analiză. Probele de spută obținute prin metode de provocare nu trebuie respinse.
Aspirat bronșic	Aspirat transtraheal, material recoltat prin bronhoscopie sau aspirat bronșic	1 mL de aspirat sau peria de biopsie bronșică în mediu de transport	Eprubetă pentru aspirat steril, tub bronhoscopic sau peria bronhoscopică în recipient steril	În funcție de suspiciunea diagnostică (de exemplu, <i>Pneumocystis</i> ), pot fi necesare precauții suplimentare.
<b>Scaun</b>				
Scaun pentru culturi uzuale: <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> sau <i>Campylobacter</i>	Frotiu rectal (de preferat, scaun proaspăt eliminat spontan.	1 g de materii fecale sau două frotiuri rectale	Recipient de carton plastifiat sau de plastic cu capac închis ermetic; sunt acceptate și alte recipiente ermetice	Dacă se suspectează prezența microorganismelor din genul <i>Vibrio</i> , trebuie anunțat laboratorul și este necesară utilizarea unor eprubete speciale de colectare și transport.
Scaun pentru <i>Yersinia</i> , <i>E. coli</i> O157	Scaun proaspăt eliminat spontan	1 g	Recipient de carton plastifiat sau de plastic, cu capac închis ermetic	<i>Limite:</i> procedura necesită utilizarea tehnicilor de îmbogățire.
Scaun pentru <i>Aeromonas</i> și <i>Plesiomonas</i>	Scaun proaspăt eliminat spontan	1 g	Recipient de carton plastifiat sau de plastic, cu capac închis ermetic	<i>Limite:</i> pe lângă cultura pentru aceste microorganisme, trebuie realizate culturi și pentru alți patogeni enterici.

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 85-1 INSTRUCȚIUNI PENTRU COLECTAREA ȘI TRANSPORTUL PROBELOR ÎN VEDEREA CULTIVĂRII (CONTINUARE)

Tipul culturii	Produs	Volum minim	Recipient	Observații
<b>Tractul urogenital</b>				
Urină	Urină eliminată după igienă atentă sau colectarea prin cateter	0,5 mL	Recipient ermetic steril sau eprubetă specială pentru transportul urinei	Vezi mai jos <sup>d</sup>
Secreții urogenitale	Secreție vaginală, uretrală sau cervicală, lichid din cavitatea uterină, lichid prostatic etc.	1 tampon sau 0,5 mL lichid	Recipient cu mediu de transport Amies sau alt mediu similar îmbogățit, mediu pentru <i>Streptococcus</i> de grup B; pentru <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , se preferă inocularea directă	Trebuie evitată recoltarea secreției vaginale pentru cultură „uzuală”, dacă nu se suspectează un anumit agent patogen; pentru identificarea mai multor microorganisme ( <i>Streptococcus</i> de grup B, <i>Trichomonas</i> , <i>Chlamydia</i> sau <i>Candida</i> ), trebuie recoltate probe separate pentru fiecare microorganism.
<b>Fluide corporale, aspirate și țesuturi</b>				
Lichid cefalorahidian (puncție lombară)	Lichid cefalorahidian	1 mL pentru culturi uzuale; ≥ 5 mL pentru <i>Mycobacterium</i>	Eprubetă sterilă cu dop ermetic	Nu se refrigerază; se transportă la laborator cât mai repede
Fluide corporale	Fluide aspirate aseptice	1 mL pentru culturi uzuale	Eprubetă sterilă cu dop ermetic; proba trebuie transportată în seringă utilizată pentru recoltare, dacă aceasta se atașează un capac	Pentru anumite fluide (de exemplu, lichid de lavaj peritoneal), un volum cât mai mare de fluid favorizează detectarea bacteriilor aflate în număr mic în produs



Produs biopsic sau de aspirație	Țesut recoltat prin intervenție chirurgicală, os, măduvă osoasă tratată cu anticoagulant, material biopsic sau alte materiale recoltate din zone în mod normal sterile	1 mL lichid sau 1 g țesut	Sistem de transport steril cu mediu de transport; pentru probele de țesut – sticlă sau borcan steril	Identificarea corectă a probelor și a provenienței acestora are o importanță majoră; trebuie recoltată o cantitate suficientă de țesut pentru analize microbiologice și histopatologice.
Plăgi	Puroi, material de colecție din plagă sau abces obținut fără contaminarea cu microfloră normală	2 tampoane sau 0,5 mL puroi	Sistem de transport steril sau eprubetă sterilă cu dop ermetic; pentru culturi anaerobe – sistem de transport în condiții anaerobe sau seringă închisă	<i>Colectare:</i> când este posibil, materialul de abces sau alte fluide trebuie colectate într-o seringă (decât cu un tampon) pentru a se asigura un mediu anaerob și un volum colectat suficient.

#### Recomandări speciale

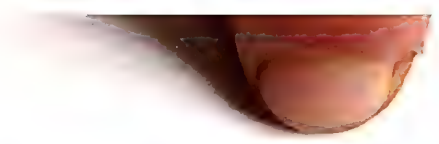
Fungi	Pot fi utilizate produsele de cultură menționate mai sus; pentru cultura fungilor, trebuie recoltată urina sau sputa de dimineață	1 mL sau după cum se specifică anterior pentru fiecare produs; pentru analiza urinei, pot fi utile volume mari	Recipient steril ermetic	Colectare: materialul recoltat trebuie transportat la laborator în interval de o oră. Trebuie evitată contaminarea cu flora normală de la nivelul pielii, al tractului vaginal sau al altor suprafețe ale corpului.
<i>Mycobacterium</i> (bacilli acidorezistenți)	Spută, țesut, urină, lichide corporale	10 mL lichid sau mici fragmente de țesut. Nu se utilizează tampoane.	Recipient steril ermetic	Detectarea speciilor de <i>Mycobacterium</i> este favorizată de utilizarea tehnicilor de concentrație. Frotiurile și culturile din lichidele pleurale, peritoneale și pericardiale sunt adeseori sărace. Se recomandă realizarea mai multor culturi pentru același pacient. Cultura în mediu lichid scurtează timpul de detectare a microorganismelor.

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 85-1 INSTRUCȚIUNI PENTRU COLECTAREA ȘI TRANSPORTUL PROBELOR ÎN VEDEREA CULTIVĂRII (CONTINUARE)

Tipul culturii	Produs	Volum minim	Recipient	Observații
<b>Recomandări speciale (continuare)</b>				
<i>Legionella</i>	Lichid pleural, biopsie pulmonară, lichid de lavaj bronhoalveolar, biopsie bronșică/transbronșică. Transportul imediat la laborator este de o importanță majoră.	1 mL de lichid; probă de țesut de orice mărime (de preferat de 0,5 g)	—	—
Microorganisme anaerobe	Material de abces sau fluid corporal	1 mL de lichid, 1 g de țesut sau 2 tampoane	Este necesară utilizarea unui sistem de transport în condiții anaerobe. <sup>e</sup>	Pe lângă cultura microorganismelor strict anaerobe, trebuie realizate culturi și pentru bacterii facultativ anaerobe.
Virusuri <sup>f</sup>	Secreții de pe tractul respirator, aspirate de spălătură de pe tractul respirator, secreție nazală, probe de sânge (inclusiv peliculă leucocitară), secreție vaginală sau rectală, secreții de la nivelul leziunilor tegumentare suspecte, probe de scaun (în unele cazuri)	1 mL de lichid, 1 tampon sau 1 g de scaun (fiecare în mediul adecvat de transport)	În general, sunt suficiente recipiente sterile pentru fluide sau scaun ori sistemele pentru cultură virală în cazul tampoanelor (păstrate în gheață, dar nu congelate). Pentru plasmă sau peliculă leucocitară – eprubete sterile (păstrate la 4-8°C). Dacă probele trebuie păstrate mai mult timp, se recomandă de obicei congelarea la -80°C.	Majoritatea probelor sunt transportate în medii de transport cu antibiotic pentru prevenirea suprainfectării bacteriene și a inactivării virusurilor. Multe probe trebuie păstrate la rece, dar nu congelate, și transportate imediat la laborator. Procedurile și mediile de transport utilizate diferă în funcție de agentul suspectat și de durata transportului.



<sup>a</sup> Pentru probele recoltate de la adulți și copii, trebuie utilizate două sticlute (mai mici, pentru uz pediatric) > una cu dextroză-fosfat, soia triptică sau alt bulion adecvat și cealaltă cu tioglicolat sau alt bulion conținând agenți reducători pentru izolarea microorganismelor strict anaerobe. Pentru situații speciale (de exemplu, suspiciune de infecție fungică, endocardită cu cultură negativă sau microbacteriemie), trebuie utilizate alte sisteme de colectare a sângelui (sisteme Isolator; vezi tabelul).

<sup>b</sup> **Colectare:** trebuie aplicate metode de dezinfecție pentru pacient și de sterilizare pentru sticlă. Nu trebuie permisă pătrunderea aerului în sticlele cu bulion de cultură anaerobică. *Foarte important:* nu există teste microbiologice de importanță clinică mai mare decât detectarea agenților patogeni prezenți în sânge. Identificarea rapidă a agenților bacterieni și fungici este un factor determinant pentru viața pacienților. Prezența bacteriilor în sânge poate fi continuă (în endocardite, sepsis în stadiu avansat, în fazele incipiente ale salmonelozei și ale brucelozei) sau intermitentă (în majoritatea infecțiilor bacteriene). Majoritatea sistemelor de transport al sângelui pentru cultură conțin 2 sticlute cu medii nutritive cu bulion: una pentru cultura microorganismelor aerobe și facultativ anaerobe, și una care să mențină în condiții anaerobe. Dacă însă este suspectată o bacteriemie/fungemie continuă, înainte de instituirea terapiei, trebuie recoltate 2-3 eșantioane pentru probe, chiar mai multe dacă se suspectează prezența unor microorganisme ce se dezvoltă greu în culturi. În cazul bacteriemiei intermitente, se recoltează 2-3 probe pe oră în primele 24 ore.

<sup>c</sup> Microflora normală include streptococci alfa-hemolitici, specii saprofite de *Neisseria*, bacili difterici, stafilococi. Cultura aerobă a secrețiilor de la nivelul gâtului (care se realizează uzual) urmărește evidențierea streptococilor beta-hemolitici și a altor microorganisme potențial patogene. Chiar dacă sunt considerate ca făcând parte din flora normală, majoritatea laboratoarelor pun în evidență, la cerere, și microorganisme din speciile *Streptococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae*. Dacă se suspectează prezența speciilor *Neisseria gonorrhoeae* și *Corynebacterium diphtheriae*, sunt necesare culturi speciale.

<sup>d</sup> (1) Pentru probele recoltate în condiții speciale de igienă, de la jumătatea jetului urinar sau prin sondă permanentă, care conțin peste 50 000 de microorganisme/mL și din care se izolează maximum trei specii microbiene, microorganismele trebuie identificate. (2) În cazul probelor recoltate prin cateterizare sau puncție vezicală, trebuie realizate teste complete de identificare a tuturor microorganismelor potențial patogene, indiferent de numărul microorganismelor/mL. (3) Unele afecțiuni (de exemplu, disuria la femei) necesită teste speciale care garantează identificarea microorganismelor și când acestea sunt <50 000/mL.

<sup>e</sup> Lichidele aspirate transportate în seringă închisă sau sisteme de transport care limitează accesul oxigenului se pretează la culturi pentru microorganisme anaerobe. Trebuie evitată contaminarea cu flora normală a pielii, a rectului, a vaginului etc. Recipientele de colectare a probelor pentru culturi aerobe și probe care nu sunt adecvate (de exemplu, probe refrigerate, spută expectorată, scaun, aspirate gastrice, secreții vaginale, faringiene, nazale, rectale) vor fi respinse.

<sup>f</sup> Laboratoarele utilizează diferite metode de identificare a agenților virali, astfel încât, înainte de trimiterea la laborator, trebuie cunoscute cerințele impuse probei.



- Strategiile de amplificare a sondei de acid nucleic (de exemplu, PCR) cresc sensibilitatea testelor ADN și ARN, dar pot apărea rezultate fals-pozitive din cauza contaminării (chiar la un nivel scăzut).

### ■ TESTAREA SENSIBILITĂȚII

- Testarea sensibilității permite clinicianului să aleagă agentul antimicrobian și să identifice problemele potențiale ale controlului infecțiilor (de exemplu, nivelul intraspitalicesc al stafilococului auriu metilino-rezistent).
- Se pot face măsurători calitative (de exemplu, difuziune cu disc/agar și metoda punctului-limită) și cantitative [de exemplu, diluția în bulion, epsilometru (E-test)].
- Testarea sensibilității antifungice este din ce în ce mai obișnuită, totuși, testarea anumitor specii (de exemplu, *Aspergillus*) este dificilă din punct de vedere tehnic și se efectuează în primul rând în laboratoare de referință.

### ■ CONSIDERAȚII DUPĂ DIAGNOSTICUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE

Baza diagnosticului infestațiilor parazitare, ca și pentru multe alte infecții, este reprezentată de obținerea unui istoric detaliat al bolii și al factorilor epidemiologici, ca: activități recreative, călătorii și ocupație. În [Tabelul 85-2](#) sunt enumerate diagnosticele unor infestații parazitare frecvente.

### ■ PARAZIȚII INTESTINALI

- Cei mai mulți helminți și protozoare pot fi detectați prin examinarea probelor din materiile fecale; trebuie însă evitată contaminarea cu apă sau urină.
- Probele din materiile fecale trebuie colectate înainte de ingestia unor agenți de contrast și de tratamentul cu medicamente antidiareice sau antiacide, deoarece aceste substanțe modifică consistența și interferează cu detectarea microscopică a paraziților.
- Se recomandă obținerea a trei probe, colectate în zile alternative, din cauza eliminării ciclice a majorității paraziților în fecale; examinarea unei singure probe poate fi de până la 50% mai puțin sensibilă.
- Analiza probelor de fecale presupune examinarea macroscopică pentru viermii adulți sau segmentele de tenie și examinarea microscopică ce include: frotiu umed, tehnici de concentrare și aplicare de colorații permanente.
- Pot fi necesare metode alternative de diagnostic cum sunt: probe din conținutul duodenal (de exemplu, pentru *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* și larve de *Strongyloides*) sau metoda „benzii adezive” (de exemplu, pentru ouă de oxiuri sau *Taenia saginata*).

### ■ PARAZIȚI TISULARI ȘI SANGVINI

- Diagnosticul paraziților care invadează țesuturile necesită înțelegerea fiziopatologiei parazitului în cauză (de exemplu, examinarea sedimentului urinar pentru detectarea *Schistosoma haematobium*).
- Procedurile de laborator pentru detectarea paraziților în alte fluide corporale sunt similare celor utilizate în examinarea materiilor fecale.
- Cel mai frecvent detectați paraziți în frotiul sangvin colorat Giemsa sunt: plasmodiile, microfiliile și tripanozomele africane; totuși, frotiul umed poate fi mai sensibil pentru microfiliile și tripanozomele africane, având în vedere motilitatea lor.
- Momentul colectării sângelui este crucial – de exemplu, pentru a diagnostica infecția cu *Wucheria bancrofti*, sângele trebuie recoltat în apropiere de miezul-noapții, când microfiliile nocturne sunt active.

**TABELUL 85-2 DIAGNOSTICUL UNOR INFESTAȚII PARAZITARE FRECVENTE**

Parazit	Distribuție geografică	Stadiul parazitar	Diagnostic		
			Fluid corporal	Teste serologice	Altele
Trematode sangvine					
<i>Schistosoma mansoni</i>	Africa, America Centrală și de Sud, Indiile de Vest,	Ouă, adulți	Materii fecale	EIA, WB	Raclajul mucoasei rectale, biopsie hepatică
<i>S. haematobium</i>	Africa	Ouă, adulți	Urină	WB	Biopsie hepatică sau din vezica urinară, examenul urinei
<i>S. japonicum</i>	Orientul Îndepărtat	Ouă, adulți	Materii fecale	WB	Biopsie hepatică
Nematode intestinale					
<i>Strongyloides stercoralis</i> (strongiloidoză)	Zona umedă tropicală și subtropicală	Larve	Materii fecale, spută, lichid duodenal	EIA	Diseminare în cazuri de imunodeficiență
Protozoare intestinale					
<i>Entamoeba histolytica</i> (amebiază)	Pe tot globul, în special în zona tropicală	Trofozoți, chisturi	Materii fecale, ficat	EIA, detectarea antigenului	Ecografie, CT hepatic, PCR
<i>Giardia lamblia</i> (giardiază)	Pe tot globul	Chisturi, trofozoți	Materii fecale	Detectarea antigenului	Enterotest, DFA, PCR
<i>Isospora belli</i>	Pe tot globul	Oochisturi	Materii fecale	Detectarea antigenului	Rezistent la acid <sup>a</sup>
<i>Cryptosporidium</i>	Pe tot globul	Oochisturi	Materii fecale	Detectare de antigen	Rezistent la acid <sup>a</sup> , DFA, biopsie, PCR
Protozoare din sânge și țesuturi					
<i>Plasmodium spp</i> (malaria)	Zonele subtropicale și tropicale	Asexual	Sânge	Utilizare limitată	PCR
<i>Babesia microti</i> (babesioză)	SUA, în special New England	Asexual	Sânge	IIF	Specii animale în asplenia, PCR
<i>Toxoplasma gondii</i> (toxoplasmoză)	Pe tot globul	Chisturi, trofozoiti	SNC, ochi, mușchi, etc.	EIA, IIF	PCR

<sup>a</sup> Rezistența la acid este mai bine demonstrată prin colorare fluorescentă cu auramină sau colorare modificată acido-rezistentă.

**Abrevieri:** DFA, detectarea anticorpilor în fluorescență directă; IIF, imunofluorescență indirectă; WB, western blot.

**Sursă:** adaptat după Reed S. L., Davis C. E., cap. e25, HPIM-18.



Pentru mai multe informații, vezi McAdam A. J., Onderdonk A. B.: Laboratory Diagnosis of Infectious Disease, cap. e22; și Reed S. L., Davis C. E.: Laboratory Diagnosis of Parasitic Disease, cap. e25, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 86

### Tratamentul infecțiilor bacteriene

Agenții antibacterieni sunt printre cele mai prescrise medicamente în întreaga lume și pot salva viața pacientului când sunt prescrise corect. Cu toate acestea, utilizarea lor fără discriminare (care se estimează la 50% din totalul utilizării antibioticelor) crește costurile de îngrijire a sănătății, determină o mulțime de efecte secundare și interacțiuni medicamentoase și favorizează apariția rezistenței bacteriene, făcând inutile medicamente anterior valoroase.

#### MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE MEDICAMENTELOR

Agenții antibacterieni acționează pe ținte speciale care nu sunt prezente în celulele mamiferelor. Medicamentele bactericide omoară bacteriile din spectrul lor de activitate; medicamentele bacteriostatice inhibă creșterea bacteriilor. În **Tabelul 86-1** sunt enumerate mecanismele de acțiune ale celor mai frecvent utilizate medicamente antibacteriene.

- **Inhibarea sintezei peretelui celular:** medicamentele care inhibă sinteza peretelui celular sunt aproape întotdeauna bactericide. Peretele celular este distrus de autolizinele bacteriene (enzime cu rol de remodelare a peretelui celular) în procesul normal al creșterii celulare și această clasă de agenți antibacterieni previne sinteza peretelui celular reparat. Exemplele includ:  $\beta$ -lactamice (peniciline, cefalosporine, carbapenemi), glicopeptide (vancomicină, teicoplanin) și lincoglicopeptide (telavancin).
- **Inhibarea sintezei proteice:** în mod tipic, inhibiția are loc prin interacțiunea cu ribozomii bacterieni, care diferă din punct de vedere al compoziției de cei ai mamiferelor. Cu excepția aminoglicozidelor, aceste medicamente sunt bacteriostatice. Exemplele includ: aminoglicozidele (gentamicina, tobramicina, streptomycină), macrolidele (eritromicina, claritromicina, azitromicina), ketolidele (telitromicina), lincosamidele (clindamicina), streptograminele [quinopristină/dalfopristină (Synercid)], cloramfenicolul, oxazolidinonele (linezolid), tetraciclina (tetraciclină, doxiciclină, minociclină) și glicilciclina (tigeciclină).
- **Inhibarea metabolismului bacterian:** antimetaboliții interferează cu sinteza bacteriană a acidului folic, prevenind astfel sinteza timidinei, a tuturor purinelor și a unor aminoacizi. În general, aceste medicamente sunt bacteriostatice, deși în unele cazuri pot fi bactericide. Exemplele includ: sulfonamidele și trimetoprimul.
- **Inhibarea sintezei sau activității acizilor nucleici:** unii agenți antibacterieni au efecte diferite asupra acizilor nucleici. Exemplele includ: fluorochinolonele (ciprofloxacină, levofloxacină, moxifloxacină), rifampicina, nitrofurantoina și metronidazolul.

**TABELUL 86-1 MECANISMELE DE ACȚIUNE ȘI REZISTENȚĂ PENTRU PRINCIPALELE CLASE DE MEDICAMENTE ANTIBACTERIENE**

Medicament antibacterian <sup>a</sup>	Țintă celulară principală	Mecanism de acțiune	Mecanism principal de rezistență
Antibiotice β-lactamice (peniciline, cefalosporine, carbapenemi)	Peretele celular	Inhibă legarea încrucișată la nivelul peretelui celular	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inactivarea medicamentului (β-lactamază)</li> <li>2. Țintă insensibilă (modificarea proteinelor care leagă penicilina)</li> <li>3. Permeabilitate scăzută (pori ai membranei externe Gram-negative modificați)</li> <li>4. Eflux activ</li> </ol>
Vancomicină	Peretele celular	Interferează cu procesul de adăugare de noi subunități ale peretelui celular (muralul pentapeptide)	Modificarea țintei (substituirea aminoacidului terminal a subunității peptidoglicanului)
Bacitracină	Peretele celular	Previne adăugarea de subunități ale peretelui celular prin inhibarea reciclării transportorului lipidic membranar	Nu este definit
Macrolide (eritromicină)	Sinteză proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50S	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Modificarea țintei (metilare ribozomală și mutația 23S ARNt)</li> <li>2. Eflux activ</li> </ol>
Lincosamide (clindamicină)	Sinteză proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50S	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Modificarea țintei (metilare ribozomală)</li> <li>2. Eflux activ</li> </ol>
Cloramfenicol	Sinteză proteică	Blocarea elongării lanțului peptidic Se leagă de subunitatea ribozomală 50S	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inactivarea medicamentului (cloramfenicol acetiltransferază)</li> <li>2. Eflux activ</li> </ol>
Tetracicline	Sinteză proteică	Leagă reversibil subunitatea 30S Blochează legarea la aminoacil ARNt	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Scăderea acumulării intracelulare a medicamentului</li> <li>2. Insensibilitatea țintei</li> </ol>

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 86-1 MECANISMELE DE ACȚIUNE ȘI REZISTENȚĂ PENTRU PRINCIPALELE CLASE DE MEDICAMENTE ANTIBACTERIENE (CONTINUARE)**

Medicament anti-bacterian <sup>a</sup>	Țintă celulară principală	Mecanism de acțiune	Mecanism principal de rezistență
Aminoglicozide (gentamicină)	Sinteză proteică	Legare ireversibilă la subunitatea ribozomală 30S  Inhibă translocția peptidil-ARNt	1. Inactivarea medicamentului (enzima de modificare a aminoglicozidelor)  2. Scăderea permeabilității prin membrana externă Gram-negativă  3. Eflux activ  4. Metilare ribozomală
Mupirocin	Sinteză proteică	Inhibă izoleucil-ARNt-sintetaza	Mutații pe gena pentru proteina țintă sau achiziția unor noi gene pentru enzime noi, insensibile
Streptogramine [quinopristină/dalfopristină (Synercid)]	Sinteză proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50S Blocarea elongării lanțului peptidic	1. Modificarea țintei (metilarea ribozomală: dalfopristina) 2. Eflux activ (quinopristină) 3. Inactivarea medicamentului (quinopristină și dalfopristin)
Linezolid	Sinteză proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50S Inhibă inițierea sintezei de proteine	Alterarea țintei (mutația 23S ARNt)
Sulfonamide și trimetoprim	Metabolismul celular	Inhibă competitiv enzimele implicate în două etape ale biosintezei acidului folic	Producerea de ținte insensibile [dihidropteroat sintetaza (sulfonamide) și dihidrofolat reductaza (trimetoprim)] care șuntează blocajul metabolic
Rifampicină	Sinteză acidului nucleic	Inhibă ARN-polimeraza ADN- dependentă	Insensibilitatea țintei (mutații ale genei polimerazei)

**TABELUL 86-1 MECANISMELE DE ACȚIUNE ȘI REZISTENȚĂ PENTRU PRINCIPALELE CLASE DE MEDICAMENTE ANTIBACTERIENE (CONTINUARE)**

Medicament anti-bacterian <sup>a</sup>	Țintă celulară principală	Mecanism de acțiune	Mecanism principal de rezistență
Metronidazol	Sinteza acidului nucleic	Generează intracelular reactivi intermediari cu viață scurtă printr-un sistem de transfer de electroni	Nu este definit
Chinolone (ciprofloxacina)	Sinteza ADN	Inhibă activitatea ADN-girazei (subunitatea A) și a topoizomerazei IV	1. Insensibilitatea gazdei (mutația genelor pentru girază) 2. Scade acumularea intracelulară de medicament (eflux activ)
Novobiocină	Sinteza ADN	Inhibă activitatea ADN-girazei (subunitatea B)	Nu este definit
Polimixine (polimixina B)	Membrana celulară	Întrerupe permeabilitatea membranei prin modificarea sarcinii	Nu este definit
Gramicidină	Membrana celulară	Formarea de pori	Nu este definit
Daptomicină	Membrana celulară	Formarea de canale care distrug potențialul membranar	Alterarea încărcării membranare

<sup>a</sup> Compușii menționați în paranteză sunt reprezentanții principali ai clasei respective.

- *Alterarea permeabilității membranei celulare:* Agenții din această clasă interacționează cu membranele bacteriene și în general sunt bactericide. Exemplele includ: polimixinele (polimixina B, colistinul) și daptomicina.

### MECANISMELE DE REZISTENȚĂ BACTERIANĂ

- Bacteriile pot fi rezistente în mod intrinsec față de un agent bacterian (de exemplu, bacteriile strict anaerobe sunt rezistente la aminoglicozide) sau rezistența poate fi dobândită prin mutații ale genelor existente sau prin câștigarea de gene noi.
- Mecanismele majore prin care bacteriile rezistă acțiunii agenților antibacterieni sunt: inactivarea compusului, modificarea sau supraproducția țintei antibacteriene, achiziția de noi gene care codează ținta, scăderea permeabilității



la agent, incapacitatea de a converti un promedicament inactiv în forma sa activă și eliminarea (efluxul) activă a compusului din interiorul celulei.

- În Tabelul 86-1 sunt redată mecanismele rezistenței bacteriene la agenții antibacterieni utilizați frecvent.

## FARMACOCINETICA ANTIBIOTICELOR

*Profilul farmacocinetic* se referă la variațiile în timp ale concentrațiilor în ser și țesuturi și reflectă procesele de absorbție, distribuție, metabolism și excreție.

- *Absorbția*: se referă la biodisponibilitatea medicamentului după administrarea p.o., i.m. sau i.v.
  - Administrarea i.m. sau i.v. are o biodisponibilitate de 100%.
  - Biodisponibilitatea după administrarea p.o. variază de la 10% (de exemplu, penicilina G) până la aproape 100% (de exemplu, amoxicilina, clindamicina, metronidazolul, fluorochinolonele).
- *Distribuția*: concentrația serică a unui antibiotic trebuie să depășească concentrația minimă necesară (CMI) pentru a inhiba dezvoltarea bacteriană la locul infecției și pentru a fi eficient.
- *Metabolizarea și excreția*: agenții antibacterieni sunt excretați din organism pe cale hepatică (eliminare metabolică sau biliară), renală – în formă neschimbată – sau prin combinarea celor două procese. Înțelegerea modului de eliminare este importantă în ajustarea dozei când capacitatea de eliminare este afectată.

## PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI ANTIBACTERIENE

- Ori de câte ori este posibil, ar trebui obținut material biologic pentru a putea fi identificat agentul etiologic (prin examinare microscopică și cultivare pe medii de cultură) înainte de tratament.
- Sensibilitatea standard *in vitro* evaluează doar bacteriostaza și este esențială pentru alegerea schemei de tratament. Se utilizează pattern-urile locale de sensibilitate pentru a ajuta direct tratamentul empiric.
- *Profilul farmacocinetic-farmacodinamic* (PK-PD) al unui antibiotic se referă la relațiile cantitative dintre (1) evoluția în timp a concentrației antibioticului în ser și țesut, (2) CMI și (3) răspunsul microbian (inhibarea creșterii sau rata de omorâre a bacteriilor). Profilurile pot fi clasificate ca dependente de concentrație sau timp.
  - *Antibiotice dependente de concentrație* (de exemplu, fluorochinolone, aminoglicozide): raportul crescut între concentrația serică maximă și CMI (sau raportul dintre aria de sub curba concentrației plasmatice și curba timpului pentru CMI) determină o rată mai rapidă a distrugerii bacteriilor. Administrarea de doze mai mari (în limitele toxicității), la intervale mai prelungite, reprezintă aplicația practică a acestor relații.
  - *Antibiotice dependente de timp* (de exemplu, antibiotice  $\beta$ -lactamice): reducerea densității bacteriene este proporțională cu durata de timp în care concentrația antibioticului depășește CMI. Cu toate că strategia optimă de dozare este perfuzia continuă, pot fi utilizate intervale mai convenabile de dozare, cu menținerea concentrației serice a antibioticului peste CIM pentru 30-50% dintre intervalele de dozare.
- Odată stabilite etiologia și sensibilitatea, trebuie aleasă schema de tratament cu cel mai îngust spectru eficace și – dacă toți factorii sunt echivalenți – ar

**TABELUL 86-2 CELE MAI RELEVANTE EFECTE SECUNDARE PENTRU ANTIBIOTICELE FRECVENT UTILIZATE**

Antibiotic	Efect secundar	Comentarii
Antibiotice $\beta$ -lactamice	Alergii în aproximativ 1-4% dintre ciclurile de tratament	Cefalosporinele cauzează alergii la 2-4% dintre pacienții alergici la penicilină Aztreonamul este sigur pentru pacienții alergici la antibiotice $\beta$ -lactamice
	Reacții cutanate nealergice	„Rash-ul” determinat de ampicilină este frecvent la pacienții cu infecție determinate de EBV
	Diaree, inclusiv colită determinată de <i>Clostridium difficile</i>	—
Vancomicină	Reacție anafilactoidă (sindromul „omului roșu”)	Se administrează în perfuzie 1-2 ore
	Nefrotoxicitate, ototoxicitate, alergie, neutropenie	Par să fie rare, dar apar la doze mari
Telavancin	Tulburări de gust, urină spumoasă	Medicament nou; reacțiile adverse nu sunt pe deplin cunoscute
Aminoglicozide	Nefrotoxicitate (în general reversibilă)	Mai mare în cazul administrării prelungite la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală preexistentă. Se monitorizează nivelul creatininei serice la fiecare 2-3 zile
	Ototoxicitate (adeseori ireversibilă)	Factori de risc similari celor pentru nefrotoxicitate; atât toxicitate vestibulară, cât și a auzului
Macrolide/ketolide	Tulburări gastrointestinale	Cel mai frecvent în cazul eritromicinei
	Ototoxicitate	Eritromicină i.v. în doze mari
	Toxicitate cardiacă	Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor, în special când se administrează simultan inhibitori ai metabolismului eritromicinei
	Toxicitate hepatică (telitromicina)	Avertizare adăugată la informațiile de prescriere (iulie 2006)
	Insuficiență respiratorie la pacienții cu miastenia gravis (telitromicina)	Avertizare adăugată la informațiile de prescriere (iulie 2006)
Clindamicină	Diaree, inclusiv colită cu <i>C. difficile</i>	—
Sulfonamide	Reacții alergice	Erupții (mai frecvente la pacienții infectați cu HIV); reacții dermice grave, inclusiv eritemul multiform, sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică (continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 86-2 CELE MAI RELEVANTE EFECTE SECUNDARE PENTRU ANTIBIOTICELE FRECVENT UTILIZATE**

Antibiotic	Efect secundar	Comentarii
Fluorochinolone	Reacții hematologice	Rareori întâlnite; include agranulocitoza și granulocitopenia (mai frecvente la pacienții infectați cu HIV), anemia hemolitică și megaloplastică, trombocitopenie
	Insuficiență renală	Cristalurie în cazul administrării de sulfadiazină
	Diaree, inclusiv colită cu <i>C. difficile</i>	—
	Contraindicate pentru uzul general la pacienții cu vârstă < 18 ani și la gravide	Sunt sigure în tratamentul infecțiilor pulmonare la opiii u fibroză chistică
	Efecte adverse SNC (de exemplu, insomnia) Altele: alergii, ruptură de tendon, disglucemie, prelungirea intervalului QT	— Rare, deși avertizările pentru ruptura de tendon au fost adăugate la informațiile de prescriere
Rifampicina	Hepatotoxicitate	Rară
	Colorare în portocaliu a urinei și a altor fluide corporale	Frecventă
	Altele: simptome asemănătoare gripei, hemoliză, insuficiență renală	Rare; de obicei, legate de administrarea intermitentă
Metronidazol	Gust metalic	Frecvent
Tetraciclina/glicilciclina	Tulburări gastrointestinale	Până la 20% în cazul tigeciclinei
	Ulceratie esofagiană	Doxiciclină (administrată dimineata, cu lichide)
Linezolid	Mielosupresie	După tratament pe termen lung
	Nevrită optică și periferică	După tratament pe termen lung
Daptomicină	Durere sau slăbiciune în mușchii distali	Măsurarea săptămânală a nivelului creatininei serice, în special la pacienții care urmează tratament asociat cu statine

trebui ales tratamentul antibacterian cel mai puțin costisitor. În alegerea agentului bacterian adecvat, trebuie avute în vedere: statusul gazdei (de exemplu, sarcină, imunosupresie, funcția renală și cea hepatică, alte medicamente administrate), locul infecției (de exemplu, infecții SNC sau endocardită) și profilul reacțiilor secundare (inclusiv contraindicațiile).

**TABELUL 86-3 INTERACȚIUNILE AGENȚILOR ANTIBACTERIENI CU ALTE MEDICAMENTE**

Antibiotic	Interacționează cu	Consecințe potențiale (semnificative clinic <sup>a</sup> )
Eritromicină/claritromicină/telitromicină	Teofilină	Toxicitatea teofilinei (1)
	Carbamazepină	Depresia SNC (1)
	Digoxin	Toxicitatea digoxinei (2)
	Triazolam/midazolam	Depresia SNC (2)
	Ergotamină	Ergotism (1)
	Warfarină	Sângerare (2)
	Ciclosporină/tacrolimus	Nefrotoxicitate (1)
	Cisaprid	Aritmii cardiace (1)
	Statine <sup>b</sup>	Rabdomioliză (2)
	Valproate	Toxicitatea valproatului (2)
	Vincristine/vinblastină	Neurotoxicitate în exces (2)
Quinupristină/dalfopristină	Similar eritromicinei <sup>c</sup>	—
Fluorochinolone	Teofilină	Toxicitatea teofilinei (2) <sup>d</sup>
	Antiacide/sucralfat/fier	Niveluri antibiotice subterapeutice (1)
Tetracicline	Antiacide/sucralfat/fier	Niveluri antibiotice subterapeutice (1)
Trimethoprim-sulfametoxazol	Fenitoin	Toxicitatea fenitoiniei (2)
	Hipoglicemiante orale	Hipoglicemie (2)
	Warfarină	Sângerare (1)
	Digoxin	Toxicitatea digoxinului (2)
Metronidazol	Etanol	Reacții asemănătoare disulfiramului (2)
	Fluorouracil	Supresia măduvei hematogene (1)
	Warfarină	Sângerare (2)
Rifampicină	Warfarină	Formare de cheaguri (1)
	Contraceptive orale	Sarcină (1)
	Ciclosporină/tacrolimus	Rejecție (1)
	Inhibitori de protează HIV-1	Creșterea încărcării virale, rezistență (1)
	Inhibitori nonnucleozidici de revers transcriptază	Creșterea încărcării virale, rezistență (1)
	Glucocorticoizi	Pierderea efectului steroid (1)

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 86-3 INTERACȚIUNILE AGENȚILOR ANTIBACTERIENI CU ALTE MEDICAMENTE (CONTINUARE)**

Antibiotic	Interacționează cu	Consecințe potențiale (semnificative clinic <sup>a</sup> )
	Metadonă	Simptome ale sevrajului la narcotice (1)
	Digoxin	Niveluri subterapeutice de digoxin (1)
	Itraconazol	Niveluri subterapeutice de itraconazol (1)
	Fenitoin	Pierderea controlului convulsiilor (1)
	Statine	Hipercolesterolemie (1)
	Diltiazem	Niveluri subterapeutice de diltiazem (1)
	Verapamil	Niveluri subterapeutice de verapamil (1)

<sup>a</sup> 1 = o interacțiune bine studiată, cu consecințe clinice importante; 2 = o interacțiune cu frecvență incertă, dar cu posibilă importanță clinică.

<sup>b</sup> Lovastatinul și simvastatinul sunt cele mai afectate; pravastatinul și atorvastatinul sunt mai puțin susceptibile de a avea efecte clinice importante.

<sup>c</sup> Macrolidele și quinupristinul/dalfopristinul inhibă aceeași enzimă metabolică umană (CYP3A4) și sunt anticipate interacțiuni similare.

<sup>d</sup> Doar ciprofloxacina. Levofloxacina și moxifloxacina nu inhibă metabolismul teofilinei.

**Notă:** De obicei, sunt raportate noi efecte secundare după comercializare. Consultați cele mai recente informații de prescriere actualizate.

- Deși chimioterapia combinată nu se recomandă de rutină, se utilizează ocazional pentru a preveni apariția rezistenței (de exemplu, adăugarea rifamicinei pentru stafilococi), activitatea sinergică sau aditivă (de exemplu, combinația  $\beta$ -lactam/aminoglicozide împotriva enterococilor) și terapia împotriva unor potențiali agenți patogeni multipli (de exemplu, abcese intra-abdominale sau cerebrale). Unele tratamente combinate (de exemplu, penicilină plus tetraciclină împotriva pneumococilor) au efecte antagoniste, cu alte cuvinte combinația este mai puțin favorabilă decât fiecare medicament administrat singur.

## ALEGEREA TERAPIEI BACTERIENE

Pentru mai multe informații practice și clinice privind medicamentele antibacteriene și schemele de tratament pentru indicații specifice, consultați capitolele relevante din HPIM-18. În plus, sunt disponibile informații online, de exemplu, ghidul antibioticelor Johns Hopkins ([www.Hopkins-abxguide.org](http://www.Hopkins-abxguide.org)). De asemenea, sunt disponibile recomandări practice bazate pe dovezi pentru multe infecții de la Infectious Diseases Society of America ([www.idsociety.org](http://www.idsociety.org)).

## REAȚII SECUNDARE

Reacțiile adverse la medicamente sunt clasificate în reacții legate de doze (de exemplu, nefrotoxicitatea indusă de aminoglicozide) și în reacții nepredictibile. Reacțiile nepredictibile pot fi idiosincrazice sau alergice. În **Tabelul 86-2**

sunt prezentate reacțiile secundare cele mai relevante, din punct de vedere clinic, ale antibioticelor.

## INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Agenții antimicrobieni sunt o cauză comună de interacțiuni medicament-medicament, cel mai frecvent din cauza efectelor asupra sistemului P450 hepatic, responsabil de metabolizarea majorității medicamentelor. În Tabelul 86-3 sunt prezentate cele mai comune și mai bine documentate interacțiuni ale agenților antimicrobieni cu alte medicamente și caracterizează relevanța clinică a acestor interacțiuni. Aceste informații au menirea doar să crească vigilența privind o potențială interacțiune; pentru a fi siguri că nu apare nicio interacțiune medicament-medicament, trebuie consultate surse suplimentare înainte de prescrierea oricărui antibiotic.

Pentru mai multe informații, vezi Archer G. L., Polk R. E.: Treatment and Prophylaxis of Bacterial Infections, cap. 133, p. 1133, în HPI-18. Pentru informații despre tratamentul antifungic, vezi cap. 115 și 116 în acest manual; pentru informații despre tratamentul antimicobacterian, vezi cap. 103; pentru informații despre tratamentul antiviral, vezi cap. 108-114; și pentru tratamentul antiparazitar, vezi cap. 117 și 118.

## CAPITOLUL 87

### Infecții asociate asistenței medicale

Infecțiile intraspitalicești sau *nosocomiale* (definite ca infecții care nu sunt prezente sau nu sunt în perioada de incubatie în momentul internării în spital) și alte infecții asociate asistenței medicale afectează aproximativ 1,7 milioane de persoane, costurile fiind de 28-33 de miliarde de dolari și produc anual în SUA 99 000 de decese. Cu toate că eforturile pentru a scădea riscul de infecție au fost încontinuu puse în dificultate de numărul în creștere al pacienților cu sistem imunitar compromis, de bacteriile rezistente la antibiotice, de suprainfecțiile virale și fungice și de noile proceduri și dispozitive invazive, politica de „toleranță-zero” a apărătorilor consumatorilor susține că aproape toate infecțiile asociate asistenței medicale ar trebui să fie evitabile.

#### ■ PROFILAXIA INFECȚIILOR NOSOCOMIALE

Agenții patogeni nosocomiali au rezervoare, urmează moduri de transmitere predictibile și necesită gazde susceptibile – caracteristici care permit implementarea de strategii de monitorizare și prevenire.

- **Supravegherea:** implică revizuirea rezultatelor microbiologice de laborator, anchete în secțiile de asistență medicală și utilizarea altor mecanisme pentru a ține evidența infecțiilor dobândite după internarea în spital. Cele mai multe spitale au ca obiectiv supravegherea infecțiilor asociate cu un nivel înalt de morbiditate și cu costuri mari. Rezultatele supravegherii sunt exprimate



ca frecvență și ar trebui să includă un numitor comun indicând numărul de pacienți expuși la un factor de risc specific (de exemplu, rata pneumoniilor la pacienții cu respirație asistată mecanic) sau numărul zilelor de intervenție (de exemplu, rata pneumoniilor per 1 000 de zile ale pacientului ventilat mecanic).

- **Măsuri de profilaxie și control:** igiena riguroasă a mâinilor este cea mai importantă măsură de prevenire a infecțiilor încrucișate.
  - Complanța generală față de recomandările de igienizare a mâinilor în rândul lucrătorilor din domeniul medical este extraordinar de scăzută (< 50%).
  - Alte măsuri includ identificarea și eradicarea rezervoarelor de infecție și utilizarea minimă a procedurilor invazive și a cateterelor.
- **Metode de izolare:** izolarea pacienților cu o boală infecțioasă este o componentă standard a programelor de control al infecțiilor.
  - Precauții standard: includ igiena mâinilor și utilizarea de mănuși când există potențial de contact cu sânge, alte lichide corporale, piele sau mucoase lezate în timpul manevrelor de îngrijire a tuturor pacienților. În anumite cazuri, trebuie utilizate măști de protecție, ochelari de protecție sau halate.
  - Recomandări în legătură cu calea de transmitere: măsuri de precauție în ceea ce privește contactul direct, cu picături respiratorii sau germeni transmiși pe calea aerului – respiratoare cu filtru N95 (cel puțin), măști faciale chirurgicale sau halate și mănuși – sunt folosite pentru prevenirea transmiterii bolii de la pacienții cu sindroame clinice contagioase. Pentru bolile care au mai multe moduri de transmitere (de exemplu, varicela se transmite prin contact direct sau pe calea aerului), se folosesc mai multe metode de prevenție.



## ■ INFECȚIILE NOSOCOMIALE ȘI CELE LEGATE DE DISPOZITIVE MEDICALE

Infecțiile nosocomiale sunt cauzate de efectul combinat dintre flora proprie a pacientului și prezența dispozitivelor medicale invazive în 25-50% dintre cazuri. Educația intensivă, gruparea de intervenții bazate pe dovezi și utilizarea de liste de verificare pentru a facilita aderența pot reduce rata infecțiilor. În [Tabelul 87-1](#) sunt enumerate intervențiile eficiente pentru a reduce incidența celor mai frecvente infecții nosocomiale.

- **Infecțiile de tract urinar.** Aproximativ 34% dintre infecțiile nosocomiale sunt ITU, contribuind cu aproximativ 15% la prelungirea spitalizării și un cost atribuibil de circa 1 300 de dolari.
  - Majoritatea ITU nosocomiale se asociază cu cateterizarea sau intervențiile instrumentare la nivelul vezicii urinare. Riscul de infecție de 3-10% pentru fiecare zi în care cateterul rămâne inserat este determinat de ascensiunea bacteriilor din zona periuretrală sau prin contaminare intraluminală din cateter.
  - La bărbați, folosirea unui cateter-prezervativ poate să dea riscul de ITU.
  - Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt: *Escherichia coli*, bacilli Gram-negativi nosocomiali, enterococci și (în special pentru pacienții din secția de terapie intensivă) *Candida*.
  - Pentru suspiciunea de infecție în cazul cateterizării cronice, cateterul trebuie înlocuit și se ia o probă de urină pentru cultură pentru a confirma infecția actuală (spre deosebire de o simplă colonizare a cateterului).

**TABELUL 87-1** EXEMPLE DE „INTERVENȚII GRUPATE” PENTRU PREVENIREA INFECȚIILOR ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE ȘI A ALTOR EVENIMENTE SECUNDARE

**Prevenirea infecțiilor de cateter venos central**

Educarea personalului privind inserția cateterului și îngrijirea în acest caz.  
Utilizarea clorhexadinei pentru pregătirea locului de inserție.  
Aplicarea de măsuri de precauție maximă de barieră în timpul inserției cateterului.  
Asigurați locul de inserție (de exemplu, cu un kit de inserție).  
Utilizați o listă de verificări pentru a crește complianța la grup.  
Spuneți asistentei medicale să oprească inserția dacă locul inserției a fost contaminat.  
Curățați zilnic pacientii cu clorhexidină.  
Întrebați zilnic: este necesar cateterul? Îndepărtați cateterul dacă nu este necesar sau util.

**Profilaxia pneumoniei asociate ventilației mecanice și a complicațiilor**

Ridicați capul patului la 30-45 de grade.  
Decontaminați în mod regulat orofaringele cu clorhexidină  
Renunțați la sedare și evaluați zilnic nivelul de pregătire pentru extubare.  
Faceți profilaxia bolii ulceroase peptice.  
Faceți profilaxia trombozei venoase profunde (dacă nu este contraindicat).

**Profilaxia infecțiilor plăgilor chirurgicale**

Administrați profilactic antibiotic cu o oră înainte de intervenția chirurgicală; opriți administrarea de antibiotic în 24 de ore.  
Evitați epilarea zonei operatorii până la momentul intervenției; folosiți foarfeca în acest scop sau nu epilați deloc.  
Dezinfectați locul intervenției cu clorhexidină-alcool.  
Mențineți perioperator nivelul glicemiei în limite normale (pacienții care suferă intervenții pe cord).<sup>a</sup>  
Mențineți perioperator normotermia (pacienții care suferă intervenții colorectale).<sup>a</sup>

**Profilaxia infecțiilor tractului urinar**

Nu plasați catetere urinare decât când este absolut necesar (de exemplu, pentru ameliorarea obstrucției), nu doar de conveniență.  
Utilizați tehnici aseptice pentru inserția cateterului și intervenții instrumentale pe tractul urinar.  
Reduceți cât mai mult manipularea sau deschiderea sistemelor de drenaj.

<sup>a</sup> Aceste componente de îngrijire sunt susținute de studii clinice și dovezi experimentale în populațiile specificate; ele se pot dovedi la fel de valoroase și pentru alți pacienți chirurgicali.

Sursă: adaptat după informații prezentate în următorul website: [www.cdc.gov/HAI/InfectionTypes.html](http://www.cdc.gov/HAI/InfectionTypes.html)

- Ca în cazul tuturor infecțiilor nosocomiale, este util să se repete urocultura pentru a confirma persistența infecției în momentul inițierii infecției.
- **Pneumonia.** Reprezentând aproximativ 13% dintre infecțiile nosocomiale, pneumonia crește durata spitalizării cu 10 zile și costurile suplimentare cu aproximativ 23 000 de dolari; se asociază cu mai multe decese decât infecțiile cu altă localizare.



- Pneumonia nosocomială bacteriană este produsă prin aspirarea florei oro-faringiene endogene sau dobândite în spital.
- Factorii de risc sunt: evenimente care cresc colonizarea cu patogeni potențiali, cum ar fi utilizarea anterioară de antibiotic, echipament de ventilație contaminat sau scăderea acidității gastrice; evenimente care cresc riscul de aspirație, cum ar fi intubarea nazogastrică sau endotraheală, sau alterarea nivelului de conștiență; și afecțiuni care compromit mecanismele de apărare ale gazdei, de exemplu, boala pulmonară obstructivă cronică, vârstele extreme sau intervențiile chirurgicale pe abdomenul superior.
- Microorganismele etiologice includ patogeni dobândiți în comunitate (de exemplu, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*) timpuriu în timpul spitalizării și *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. și *Acinetobacter* spp. mai târziu în cursul spitalizării.
- Diagnosticul poate fi dificil, deoarece criteriile clinice (de exemplu, febră, leucocitoză, secreții purulente și infiltrate pulmonare nou apărute sau modificate la radiografia pulmonară) au sensibilitate înaltă, dar specificitate redusă.
  - O cauză ar trebui căutată prin studii ale probelor din tractul respirator inferior protejate de contaminarea din căile respiratorii superioare; culturile cantitative au o sensibilitate diagnostic de aproximativ 80%.
  - La pacienții cu sondă nazogastrică sau nazotraheală trebuie excluse sinuzita și otita medie.
- **Infecțiile plăgilor chirurgicale.** Reprezentând aproximativ 17% dintre infecțiile nosocomiale, infecțiile plăgilor chirurgicale cresc durata spitalizării cu 7-10 zile și costurile suplimentare cu aproximativ 3 000-29 000 de dolari.
  - Frecvent, aceste infecții devin evidente clinic după ce pacientul a fost externat din spital, de aceea este dificil de evaluat incidența lor reală.
  - Factorii de risc sunt: afecțiunile subiacente (de exemplu, diabet zaharat sau obezitate) și vârsta, un moment nepotrivit pentru administrarea profilaxiei cu antibiotic, prezența drenelor, spitalizare preoperatorie prelungită, epilarea zonei de intervenție cu o zi înainte de operație (și nu în momentul intervenției), durata prelungită a intervenției chirurgicale și prezența de infecții localizate la distanță.
  - Aceste infecții sunt în mod tipic cauzate de flora microbiană endogenă sau dobândită în timpul spitalizării. Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt: *S. aureus*, stafilococi coagulazo-negativi, bacterii enterice și anaerobe.
    - *S. aureus*, stafilococi coagulazo-negativi, bacteriile enterice și anaerobe sunt cei mai frecvenți agenți patogeni implicați.
    - Infecțiile cu streptococi grup A și clostridienle trebuie luate în considerare în cazul infecțiilor postoperatorii rapid progresive manifeste clinic în 24-48 de ore de la intervenția chirurgicală.
  - Evaluarea clinică a locului intervenției chirurgicale poate arăta celulită evidentă sau formarea unui abces; diagnosticul infecțiilor profunde necesită un indice înalt de suspiciune și examene imagistice.
  - Tratamentul infecțiilor plăgilor chirurgicale necesită controlul sursei (drenajul sau excizia chirurgicală a materialului infectat sau necrozat) și tratament antibiotic împotriva agenților patogeni cei mai probabili sau confirmați de laborator.

- **Infecțiile legate de dispozitivele intravasculare.** Infecțiile legate de dispozitivele intravasculare cauzează aproximativ 14% dintre infecțiile nosocomiale, cresc durata spitalizării cu 12 zile și costurile suplimentare cu aproximativ 3 700-29 000 de dolari; au o rată de mortalitate de 12-15%.
  - Cateterizarea vaselor femurale se asociază cu un risc crescut de infecții la adult.
    - Aceste infecții sunt cauzate de flora cutanată prezentă la locul inserției cateterului, cu patogeni care migrează extraluminal la vârful cateterului.
    - Contaminarea infuzatului este rară.
    - Cei mai frecvenți agenți patogeni asociați cu aceste infecții sunt: stafilococi coagulazo-negativi, *S. aureus* ( $\geq 50\%$  metilicilino-rezistenți), enterococci, bacilii Gram-negativi nosocomiali și *Candida*.
  - Infecția este suspectată pe baza aspectului locului de inserție a cateterului și/sau pe prezența febrei sau a bacteriemiei fără o altă sursă. Diagnosticul este confirmat prin izolarea aceleiași bacterii din culturile de sânge periferic și din culturile semicantitative sau cantitative din probele obținute de la nivelul cateterului.
  - Pe lângă inițierea unei antibioterapii adecvate, trebuie luate în considerare nivelul de risc pentru endocardită (relativ înalt la pacienții cu bacteremie cu *S. aureus*) și decizia de a îndepărta cateterul, care este adeseori necesară pentru a vindeca infecția.
    - Dacă se încearcă salvarea cateterului, trebuie folosită tehnica de „blocare a antibioticului” (se introduce o soluție concentrată de antibiotic în lumenul cateterului, pe lângă antibioterapia sistemică).
    - În cazul în care cateterul este schimbat cu un fir de ghidaj în aceeași zonă și culturile din cateterul vechi sunt pozitive, cateterul trebuie plasat într-un alt loc.

## ■ PROBLEME EPIDEMICE

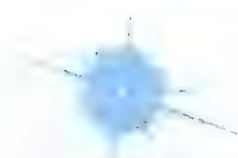
Cu toate că izbucnirile epidemice și agenții microbieni nou apăruiți sunt totdeauna știri de presă importante, reprezintă mai puțin de 5% dintre infecțiile nosocomiale.

- **Gripa:** cele mai importante componente ale controlului procesului infecțios – vaccinarea publicului general și a personalului medical, utilizarea precoce de agenți antivirali pentru controlul epidemiilor și complianța față de precauțiile de supraveghere și răspândire a infecției (picături) la pacienții simptomatici – s-au dovedit eficiente în controlul gripei, inclusiv în cazul pandemiei cu H1N1 din anul 2009.
- **Diareea nosocomială:** în ultimii ani, frecvența diareei asociată cu îngrijirea sănătății a crescut destul de mult.
  - Frecvența infecției cu *Clostridium difficile* – în special tulpina foarte virulentă BI/NAP1/027 – a crescut, mai ales în rândul vârstnicilor. Cele mai importante componente ale controlului procesului infecțios includ: utilizarea judicioasă a antibioticelor, suspiciune crescută în cazurile cu manifestări clinice de prezentare atipice și diagnosticul, tratamentul și implementarea precauțiilor de contact precoce în evoluția bolii.
  - Epidemiile cu infecție cu norovirus trebuie suspectate în cazurile de sindroame diareice cu culture bacteriene negative, simptomele predominante fiind greața și vărsăturile. Precauțiile de contact trebuie să fie amplificate



prin curățarea mediului și excluderea activă a personalului medical și a vizitatorilor bolnavi, care adesea reprezintă cazul index.

- **Varicela:** vaccinarea de rutină a copiilor și a angajaților susceptibili de a avea VZV a determinat o răspândire nosocomială mai scăzută.
  - Dacă se produce expunerea la VZV, profilaxia postexpunere cu VZIg (imunoglobulina varicelozosteriană) se ia în considerare pentru contactii imunocompromiși sau gravide.
  - Vaccinul antivariicelă sau administrarea preventivă de aciclovir reprezintă o alternativă pentru alte persoane susceptibile.
  - Angajații susceptibili sunt trimiși în concediu 8-21 de zile (sau 28 de zile în cazul celor care au primit VZIg).
- **Tuberculoza:** măsurile importante de control includ: recunoașterea promptă și izolarea rapidă a cazurilor, folosirea presiunii negative 100% pentru evacuare în camere de izolare și cel puțin 6-12 reinnoiri ale aerului pe oră, utilizarea de respiratoare N95 și teste intradermice de urmărire a personalului susceptibil care a fost expus.
- **Infecții cu streptococi grup A:** un singur caz nosocomial, de obicei implicând plăgi chirurgicale și prezența unui purtător asimptomatic în sala de operație, trebuie să declanșeze o anchetă. Angajaților implicați în transmiterea nosocomială a streptococilor grup B nu trebuie să li se permit revenirea în unitățile de îngrijire a pacienților până când nu s-a realizat eradicarea stării de purtător prin tratament antibiotic.
- **Infestațiile fungice:** renovarea spitalului și mișcarea suprafețelor cu praf pot face ca sporii să se ridice în aer. Supravegherea de rutină a pacienților neutropenici pentru infestațiile cu fungi filamentoși (de exemplu, *Aspergillus*, *Fusarium*) ajută spitalul să determine dacă există o încărcare mare a mediului cu aceste microorganisme.
- **Legionelloza:** dacă sunt detectate cazuri de infecție nosocomială ar trebui făcute culturi din mediu (de exemplu, din apa curentă); dacă există o concordanță între rezultatele obținute din mediu și cele din produsele biologice, ar trebui luate măsuri de eradicare.
- **Infecția cu bacterii rezistente la antibiotice:** supravegherea de laborator atentă, practicile de control strict al infecției și politicile de control prin tratament antibiotic agresiv reprezintă măsurile esențiale pentru eforturile de control al rezistenței.
  - Tiparea moleculară poate ajuta la deosebirea între o epidemie determinată de un singur izolat (care necesită acordarea unei atenții speciale igienei mâinilor și evaluarea expunerii la surse comune) și o epidemie policlonală (care necesită reaccentuarea prudenței în administrarea antibioticelor și folosirea dispozitivelor).
  - Microorganismele care pot fi implicate sunt: *S. aureus* rezistent la meticilină, microorganisme Gram-negative care produc carbapenemaze și/sau  $\beta$ -lactamaze cu spectru extins, tulpini de *Acinetobacter* pan-rezistente și enterococci rezistenți la vancomicină.
- **Bioterrorismul:** caracteristicile-cheie sunt educația, sistemele eficiente de comunicații externe și interne, precum și capacitățile de evaluare a riscului.



Pentru mai multe informații, vezi Weinstein R. A.: Health Care-Associated Infections, cap. 131, p. 1112, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 88

## Infecții la pacienții imunocompromiși

Pacienții imunocompromiși prezintă un risc crescut de infecții atât cu germeni obișnuiți, cât și cu germeni oportuniști.

### INFECȚIILE LA PACIENȚII CU CANCER

În Tabelul 88-1 sunt listate barierele normale de apărare împotriva infecțiilor, a căror distrugere permite apariția infecției la pacienții imunocompromiși, cu relevanță particulară pentru cancerele notate. Rata mortalității asociate infecțiilor la pacienții cu cancer a scăzut ca urmare a unei abordări evolutive implicând utilizarea timpurie a antibioticelor cu spectru larg administrate empiric, tratamentul antifungic administrat empiric la pacienții neutropenici care, după 4-7 zile de antibioterapie, rămân febrili fără culturi pozitive și utilizarea de antibiotice pentru pacienții neutropenici afebrili ca profilaxie extinsă împotriva infecțiilor.

#### ■ SINDROAME SPECIFICE SISTEMICE

- **Infecțiile cutanate.** Leziunile cutanate de diferite tipuri sunt frecvente la pacienții cu cancer și pot fi primul semn al unei septicemii bacteriene sau fungice, în special la pacienții neutropenici ( $< 500$  neutrofile funcționale/ $\mu\text{L}$ ).
  - *Celulita:* este cauzată frecvent de *Streptococcus* grup A și *Staphylococcus aureus*, dar pot fi implicați și germeni mai rar întâlniți (de exemplu, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, fungi).
  - *Macule și papule:* sunt cauzate de bacterii (de exemplu, *Pseudomonas aeruginosa* care determină ectima cangrenoasă) sau fungi (*Candida*).
  - *Sindromul Sweet sau dermatoză neutrofilică febrilă:* apare mai frecvent la pacienții neutrofilici cu leucemie și se caracterizează prin prezența de papule roșii, sau roșii-albăstrui, sau noduli, care formează plăci cu margini bine conturate, febră mare și VSH crescut. Leziunile cutanate apar în special pe față, gât și brațe.
  - *Eritemul multiform cu implicarea mucoaselor:* cauzat adesea de infecția cu HSV, această afecțiune este diferită de sindromul Stevens-Johnson, care este asociat cu consumul de medicamente și are o distribuție mai largă; ambele afecțiuni sunt comune la pacienții cu cancer.
  - *Erupțiile legate de medicamente:* erupțiile legate de medicamente, în special la citokinele utilizate în terapia cancerului, complică diagnosticul diferențial al erupțiilor la pacienții suferind de cancer.
- **Infecțiile asociate cateterelor.** Cele mai frecvente sunt infecțiile la locul de ieșire a cateterului, adesea cu apariția unui eritem în jurul locului de inserție.
  - Infecțiile cauzate de stafilococi coagulazo-negativi pot fi frecvent tratate medical fără îndepărtarea cateterului.
  - Infecțiile cauzate de alte microorganisme, precum *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida*, *Stenotrophomonas* sau *Bacillus*, necesită adesea îndepărtarea cateterului.



**TABELUL 88-1** DISTRUGEREA BARIERELOR NORMALE CARE POATE PREDISPOUNE LA INFECȚII ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU CANCER

Tip de apărare	Leziune specifică	Celule implicate	Microorganisme	Cancere asociate	Afecțiune
Barieră fizică	Ruptură cutanată	Celule epiteliale cutanate	Stafilococi, streptococi	De cap și gât, carcinom cu celule scuamoase	Celulită, infecție cutanată extinsă
Evacuarea colecțiilor lichidiene	Ocluzia orificiilor: ureter, canal biliar, colon	Celule epiteliale lumenale	Bacili Gram-negativi	Renal, ovarian, de căi biliare și orice tip de metastază	Bacteriemie masivă, instalată rapid, infecție de tract urinar
Funcția limfatică	Disecția ganglionului limfatic	Ganglioni limfatici	Stafilococi, streptococi	Intervenție chirurgicală pentru cancer de sân	Celulită
Eliminarea splenică a microorganismelor	Splenectomie	Celule reticuloendoteliale splenice	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Babesia</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Boala Hodgkin, leucemie, purpura trombocitopenică idiopatică	Septicemie masivă, instalată rapid
Fagocitoză	Deficiență granulocitară	Granulocite (neutrofile)	Stafilococi, streptococi, microorganisme enterice, fungi	Cancer cu celule păroase, leucemia limfocitară acută și leucemia mielocitară acută	Bacteriemie
Imunitatea umorală	Deficiență de anticorpi	Celule B	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	leucemia limfocitară cronică, mielomul multiplu	Infecții cu microorganisme încapsulate, sinuzită, pneumonie
Imunitatea celulară	Deficiență de celule T	Celule T și macrofage	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria</i> , virusuri herpetice, fungi, paraziți intracelulari	Boala Hodgkin, leucemie, limfomul cu celule T	Infecții cu bacterii, fungi, paraziți intracelulari

- Dacă apare o linie roșie deasupra zonei subcutanate a cateterului tunelizat, dispozitivul trebuie îndepărtat pentru a preveni celulita extensivă și necroza tisulară.
- **Infecții ale tractului GI superior.** Distrugerea mucoasei din cauza chimioterapiei și a infecțiilor apare frecvent.
  - Mucozita orală se asociază cu *Streptococcus viridans* și HSV.
  - Infecțiile candidozice orale sunt frecvente.
  - Esofagita poate fi cauzată de *Candida albicans* sau HSV.
- **Infecții ale tractului GI inferior.** Transmigrarea florei colonice la epiteliul intestinal poate determina afecțiuni grave.
  - *Candidoza cronică diseminată*: apare prin infectarea organelor (de exemplu, ficat, splină, rinichi) în timpul neutropeniei la pacienții cu neoplazii sangvine și devine simptomatică atunci când se rezolvă neutropenia. Pacienții prezintă febră persistentă care nu răspunde la antibioterapie, dureri abdominale și creșterea nivelului fosfatazei alcaline. Deși biopsiile arată granuloame, fungi sau pseudohife, diagnosticul se bazează frecvent pe studii imagistice (CT, RMN). Tratamentul trebuie direcționat pe agentul etiologic; cauza este de obicei *Candida albicans*, dar *C. tropicalis* sau alte specii de *Candida* sunt frecvent implicate.
  - *Tiflita (colita necrozantă)*: este mai frecventă la copii decât la adulți; de asemenea, este mai frecventă la pacienții cu leucemie mielocitară acută sau leucemia limfocitară acută decât la pacienții cu alte forme de cancer. Pacienții prezintă febră, sensibilitate în hipocondrul drept și diaree, frecvent sangvinolentă. Tratamentul trebuie să includă antibiotice țintite pe flora microbiană colonică și intervenție chirurgicală (în caz de perforație).
- **Infecțiile SNC.** Susceptibilitatea pacienților la infecții specifice depinde de existența neutropeniei prelungite, a tulburărilor imunității celulare (de exemplu, tratament cu glucocorticoizi în doze mari, chimioterapie citotoxică) sau umorale (de exemplu, pacienți cu leucemie limfocitară cronică, splenectomie s/p sau transplant de măduvă hematopoietică s/p).
  - *Meningita*: trebuie să se ia în considerare *Cryptococcus* sau *Listeria*, în special la pacienții cu tulburări ale imunității celulare. Pacienții cu defecte ale imunității umorale au, de asemenea, risc de infecție cu bacterii încapsulate, incluzând *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis*.
  - *Encefalita*: pacienții cu tulburări ale imunității celulare sunt în mod particular predispuși la infecții cu VZV, virus JC (leucoencefalopatia multifocală progresivă), CMV, *Listeria*, HSV și virusul herpetic uman tip 6.
  - *Mase cerebrale*: pacientul prezintă cel mai frecvent cefalee cu sau fără febră sau tulburări neurologice. Cel mai mare risc pentru abcese cerebrale cauzate de *Aspergillus*, *Nocardia* sau *Cryptococcus* îl au pacienții cu neutropenie prelungită. Pacienții cu tulburări ale imunității celulare au un risc crescut de infecții cu *Toxoplasma* și EBV (boala limfoproliferativă). Diagnosticul definitiv necesită efectuarea biopsiei.
- **Infecții pulmonare.** Pneumonia poate fi dificil de diagnosticat la pacienții imunocompromiși, având în vedere că multe dintre caracteristicile convenționale (de exemplu, sputa purulentă, manifestările fizice sugestive pentru condensarea pulmonară) implică prezența neutrofilelor. Pattern-urile radiografice ale infiltrării pot ajuta la restrângerea diagnosticului diferențial.



- **Infiltratul localizat:** se iau în considerare pneumonia bacteriană (*Legionella* sau micobacterii), hemoragia locală sau embolia, și tumorile.
- **Infiltratul nodular:** se iau în considerare infestațiile fungice (de exemplu, *Aspergillus*, *Mucor*), infecția cu *Nocardia* și tumorile recidivante. La pacienții infestați cu *Aspergillus*, hemoptizia este un semn de prognostic nefavorabil. Pentru diagnosticul definitiv, poate fi necesară o biopsie cu vizualizare directă.
- **Infiltratele difuze:** se iau în considerare infecțiile cu virusuri (în special CMV), *Chlamydia*, *Pneumocystis*, *Toxoplasma* sau micobacteriile. Virusurile care produc infecții ale căilor respiratorii superioare la gazde normale (de exemplu, virusul gripei, virusul sincițial respirator) pot cauza pneumonii fatale la pacienții imunocompromiși. Cauzele neinfecțioase includ pneumonia de iradiere, ICC, hemoragia alveolară difuză (după transplant de măduvă hematopoietică) și boala pulmonară indusă de medicamente (de exemplu, bleomicina, agenții alkilanti).
- **Infecții renale și ureterale.** Aceste infecții se asociază de obicei cu mase tumorale obstructive.
  - *Candida* are predilecție pentru rinichi, ajungând la acest nivel fie prin diseminare hematogenă, fie retrograd de la vezica urinară. Funguria persistentă impune căutarea unei infecții renale (de exemplu, bezoar fungic).
  - Adenovirusul și virusul BK pot cauza cistită hemoragică.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

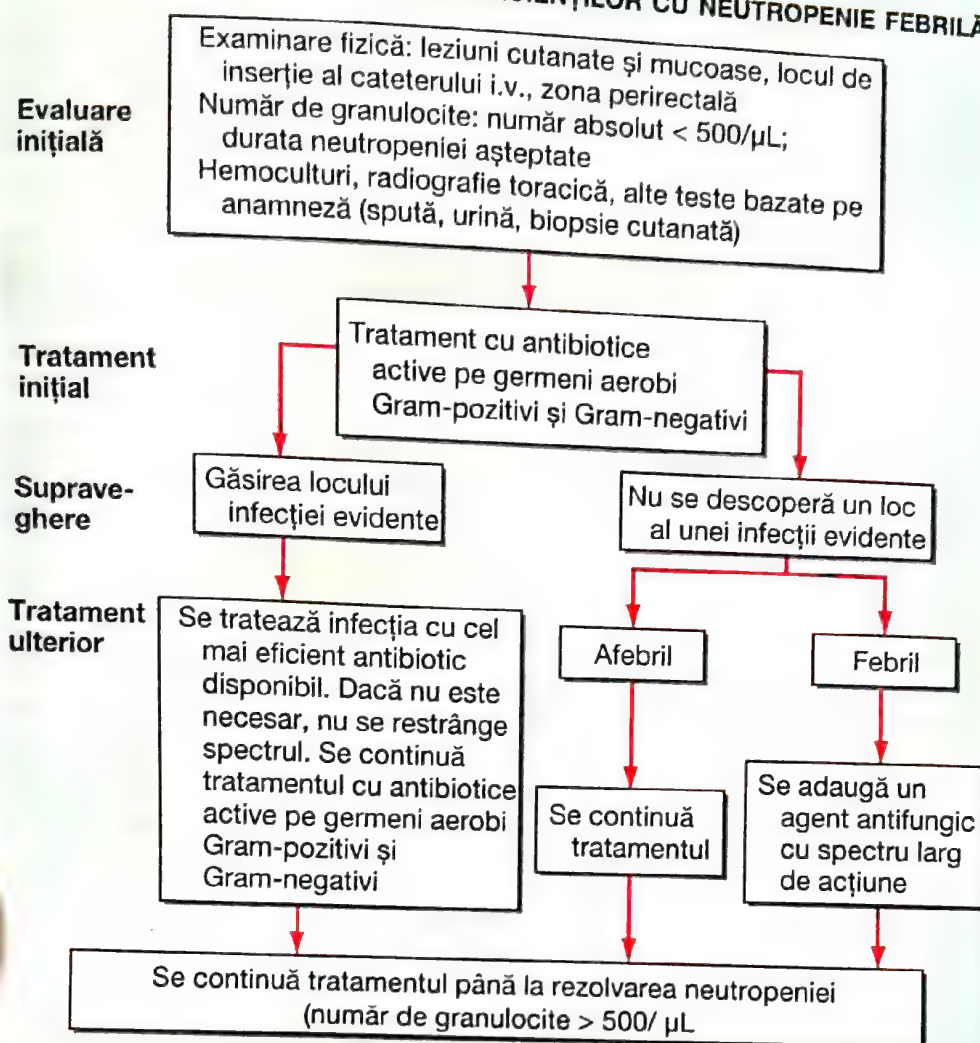
#### Neutropenia febrilă

##### Abordarea pacientului neutropenic febril pentru diagnostic și tratament

În Figura 88-1 este prezentat un algoritm pentru diagnosticul și tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă.

- Schema inițială de tratament trebuie ajustată pe baza datelor obținute în urma culturilor.
- Nu se recomandă adăugarea de antibiotice la schema inițială cu excepția cazului în care există rațiuni clinice sau microbiologice pentru acest lucru. Asocierea aminoglicozidelor la tratamentul cu antibiotice  $\beta$ -lactamice nu îmbunătățește eficacitatea (dar crește toxicitatea), chiar și în cazul infecțiilor cu *P. aeruginosa*.
- În cazul tratamentului antifungic empiric, amfotericina B este înlocuită cu formule lipozomale de amfotericină B, azoli nou introduși (de exemplu, voriconazol sau posaconazol) și echinocandine (de exemplu, caspofungin). Echinocandinele sunt folosite în infestațiile cu *Candida* rezistentă la azoli. Experiența clinică legată de tratamentul antiviral este mai extinsă în cazul aciclovirului pentru infecțiile cu HSV și VZV. Noile medicamente cu spectru larg de acțiune (de exemplu, cidofovir, foscarnet) au sporit accentul pe tratamentul infecțiilor virale.
  - Profilaxia cu antibiotice (de exemplu, cu fluorochinolone), la pacienții la care se așteaptă o neutropenie prelungită, sau cu agenți antifungici (de exemplu, fluconazol), la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice, poate preveni apariția infecțiilor. La pacienții cu leucemie limfocitară acută sau la cei care primesc tratament cu glucocorticoizi, este obligatorie profilaxia infecției cu *Pneumocystis*.

## DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU NEUTROPENIE FEBRILĂ



**FIGURA 88-1** Algoritm pentru diagnosticul și tratamentul pacienților neutropenici febrili. Pentru tratamentul acestor pacienți sunt utile câteva recomandări generale: (1) medicamentele utilizate trebuie să reflecte atât epidemiologia, cât și pattern-urile de rezistență la antibiotice din spital; (2) O singură cefalosporină de generația a treia constituie un regim inițial adecvat în majoritatea spitalelor (dacă pattern-ul de rezistență justifică utilizarea acesteia); (3) multe scheme standard sunt destinate pacienților care nu au primit anterior profilaxie cu antibiotice. Apariția febrei la un pacient care primește antibiotice influențează tratamentul ulterior (care ar trebui să vizeze microorganisme rezistente sau cunoscute că produc infecții la pacienții tratați cu antibiotice care le-au fost deja administrate); (4) studii clinice randomizate au arătat că este sigură utilizarea de antibiotice per os în tratarea pacienților cu risc scăzut care au febră și neutropenie. Pacienții din ambulator la care se așteaptă ca neutropenia să dureze  $< 10$  zile și care nu au alte probleme medicale (de exemplu, hipotensiune arterială, boală pulmonară sau dureri abdominale) pot fi considerați având risc scăzut și pot fi tratați cu antibiotice cu spectru larg administrate per os.

## INFECȚII ALE PRIMITORILOR DE ORGANE

Diagnosticarea infecțiilor la primitorii de organe trebuie să implice evaluarea atât a agenților infecțioși prezenți la donator, cât și a tratamentului imunosupresiv primit de recipient, care cresc susceptibilitatea la infecții latente (prin- tre celelalte infecții).



- Evaluarea pretransplant a unui donator trebuie să includă examene serologice complete pentru virusuri (de exemplu, HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HIV și virusurile hepatitice A, B și C) și boala micobacteriană; alte evaluări trebuie orientate de anamneza donatorului, incluzând obiceiurile alimentare, ocupația, pasiunile (expunere) sau călătoriile efectuate.
- Evaluarea pretransplant a primitorului de organe este, în general, mai cuprinzătoare decât cea a donatorului și trebuie să includă evaluarea pentru virusuri respiratorii și agenți patogeni gastrointestinali. Având în vedere efectele bolilor cronice subiacente și ale chimioterapiei, testele serologice ale primitorului pot da rezultate false.

#### ■ TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE (TCSH)

- **Patogeneză** Procesul mieloablativ implicat în TCSH determină absența completă a celulelor imune moștenite sau adaptative. Această stare tranzitorie de insuficiență imunologică completă și de refacere care urmează după aceasta face ca gazda să fie extrem de susceptibilă la infecții.
- **Etiologie** Majoritatea infecțiilor apar într-o cronologie predictibilă după transplant (Tabel 88-2).
  - **Infecțiile bacteriene:** complicațiile infecțioase legate de neutropenie sunt mai frecvente în prima lună după transplantul de celule stem hematopoietice. În multe centre se administrează antibioterapie profilactică (de exemplu, quinolone) care scad incidența bacteriemiei cu Gram-negativi, dar cresc riscul de infecție cu *Clostridium difficile*.
    - Flora cutanată și cea intestinală (*S. aureus*, stafilococi coagulazo-negativi, *E. coli*) sunt responsabile de majoritatea infecțiilor care apar în primele zile după transplantul de celule stem hematopoietice, după care patogenii nosocomiali și bacteriile filamentoase (de exemplu, enterococi rezistenți la vancomicină, specii de *Nocardia* și *Acinetobacter*) devin mai frecvent implicați.
  - **Infestațiile fungice:** după prima săptămână de la transplant, infestațiile fungice devin mai frecvente, în special la pacienții care au primit tratament antibiotic cu spectru larg. Infestația cu specii de *Candida* este cea mai frecventă, deși odată cu creșterea utilizării profilactice a fluconazolului, infestațiile cu fungi rezistenți (de exemplu, *Aspergillus*, *Fusarium*) au devenit mai frecvente.
    - Tratamentul pe termen lung cu glucocorticoizi sau alți agenți imunosupresori crește riscul de infestație cu *Candida* sau *Aspergillus*) și de reactivare a fungilor endemici, chiar și după rezoluția neutropeniei.
    - Se recomandă profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; 160/800 mg/zi începând cu prima lună după transplant, timp de cel puțin un an, pentru a preveni pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*.
  - **Infestațiile parazitare:** regimul terapeutic cu TMP-SMX este, de asemenea, protector împotriva *Toxoplasmei*, precum și față de infecții tardive cu *Nocardia*, *Listeria monocytogenes*, *S. pneumoniae* și *H. influenzae*.
    - Având în vedere creșterea numărului de călătorii internaționale, infestațiile parazitare (de exemplu, cauzate de *Strongyloides*, *Leishmania*, *Giardia*, *Cryptosporidium*), care erau în mod tipic restricționate la anumite zone, pot fi mai probabil reactivate la pacienții după TCSH.

TABELUL 88-2 INFECȚII FRECVENTE DE DUPĂ TCSH

Locul infecției	Perioadă după transplant		
	Precoce (< 0 lună)	Medie (1-4 luni)	Tardivă (> 6 luni)
Diseminată	Bacterii aerobe (Gram-pozitive și Gram-negative)	<i>Nocardia</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , EBV	Bacterii încapsulate ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> )
Tegumente și mucoase	HSV	HHV-6	VZV
Plămâni	Bacterii aerobe (Gram-pozitive și Gram-negative) <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , alți fungi, HSV	CMV, virusuri respiratorii sezoniere, <i>Pneumocystis</i> , <i>Toxoplasma</i>	<i>Pneumocystis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Tractul gastrointestinal	<i>Clostridium difficile</i>	CMV, adenovirusuri	EBV, CMV
Rinichi		Virusul BK, adenovirusuri	
Creier	HHV-6 <sup>a</sup>	HHV-6 <i>Toxoplasma</i>	<i>Toxoplasma</i> , virusul JC (rar)
Măduva spinării	HHV-6		

<sup>a</sup> HHV-6, virusul herpetic uman de tip 6.

- **Infecțiile virale:** administrarea profilactică de aciclovir sau valaciclovir primitorilor de TCSH HSV-seropozitivi a redus incidența mucozitei și a prevenit pneumonia cu HSV și alte manifestări ale infecției cu HSV.
  - Herpesul zoster este întâlnit mai frecvent la câteva luni după transplant și se tratează cu aciclovir.
  - Herpesvirusul uman de tip 6 se asociază cu grefarea tardivă a monocitelor și a plachetelor și este legat de apariția encefalitei sau a pneumoniei; eficacitatea tratamentului antiviral nu este încă bine studiat.
  - Debutul bolii cu CMV (de exemplu, pneumonie interstițială, supresie medulară și rejet al grefei) este, de obicei, la 30-90 zile după transplant. Boala severă este mai frecventă la primitorii alogenici de TCSH și se asociază, de obicei, cu boala grefă-contra-gazdă, pneumonia fiind principala cauză de deces. Tratamentul preventiv (inițierea terapiei antivirale doar după detectarea CMV în sânge) a înlocuit tratamentul profilactic (tratamentul tuturor primitorilor de transplant când fie primitorul, fie donatorul este seropozitiv) din cauza efectelor toxice asociate cu ganciclovirul.



- La primitorii de TCSH pot să apară boala limfoproliferativă EBV ca și infecțiile cauzate de virusurile respiratorii (de exemplu, virusul sincițial respirator, virusuri paragripale, virusuri gripale, adenovirusuri, metapneumovirusul). Virusul BK (un poliomavirus) a fost găsit în urina pacienților după TCSH și a fost asociat cu cistita hemoragică.

## ■ TRANSPLANTUL DE ORGANE

- **Patogeneză** După transplantul de organe (TO), pacienții nu trec printr-o perioadă de neutropenie precum primitorii de TCSH, astfel că infecțiile la aceste două grupe de pacienți sunt diferite. Cu toate acestea, pacienții supuși TO sunt imunodeprimați pe perioade mai lungi cu agenți care afectează în mod cronic imunitatea celulelor T. Mai mult, neconcordanța persistentă HLA între celulele imunitare ale primitorului (de exemplu, celulele T efectoare) și ale donatorului de organ (alogrefă) face ca organul să fie permanent supus unui risc înalt de infecție.
- **Etiologie** Ca și în TCSH, riscul de infecție depinde de intervalul de la transplant.
  - *Infecția precoce (< 6 luni):* cele mai comune infecții sunt cauzate de bacterii extracelulare, care au ca sursă cicatricea chirurgicală sau locul de anastomoză.
  - *Infecția în următoarele 1-6 luni:* devin evidente consecințele administrării agenților care supresează imunitatea mediată celular, cu infectarea – sau reactivarea – virusurilor, micobacteriilor, fungilor endemici sau a paraziților.
    - Infecția cu CMV se poate manifesta ca boală sistemică severă sau ca infecție la nivelul organului transplantat; ultima situație crește și riscul de rejet de organ, provoacă creșterea rapidă a imunosupresiei, care la rândul ei, duce la creșterea replicării CMV.
    - Diagnosticul, tratamentul și profilaxia infecției cu CMV reprezintă cheia întreruperii acestui ciclu.
  - *Infecția tardivă (> 6 luni):* infecțiile în această perioadă sunt similare celor care apar la pacienții cu defecte cronice ale imunității celulelor T (de exemplu, infecții cu *Listeria*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, micobacterii, diverși fungi și alți patogeni intracelulari).
    - Printre pacienții supuși TO, cei cu transplant de cord sau de plămâni – care primesc cel mai intens tratament imunosupresor – sunt cei mai predispuși la apariția bolii limfoproliferative asociate infecției cu EBV; în aceste cazuri, dacă este posibil, imunosupresia trebuie scăzută sau oprită și trebuie luat în considerare tratamentul cu anticorpi anticelule B.
    - La toți primitorii TO se recomandă profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis* cel puțin un an după transplant.
    - Incidența tuberculozei la primitorii TO este mai mare în comparație cu cei cu TCSH și reflectă prevalența acestei afecțiuni în cadrul populației locale.
- **Probleme specifice** Deși informațiile de mai sus sunt general valabile, mai jos vom reda câteva considerații specifice de organ.
  - *Transplantul de rinichi:* profilaxia cu TMP-SMX în primele 4-6 luni post-transplant scade incidența infecțiilor în perioadele precoce sau medii, în special infecțiile de tract urinar inferior, legate de obicei de modificările anatomice postchirurgicale. CMV este patogenul principal care determină infecții în această perioadă; boala este evidentă la 50% dintre primitorii



**TABELUL 88-3 VACCINAREA PACIENȚILOR CU CANCER CARE PRIMESC CHIMIOTERAPIE<sup>a</sup>**

Vaccin	Utilizați la pacienți indicați		
	Chimioterapie intensivă	Boala Hodgkin	TCSH
Difterie-tetanos <sup>b</sup>	Serii primare și revaccinare dacă este necesar	Nu există recomandări speciale	3 doze la 6-12 luni posttransplant
Poliomielită <sup>c</sup>	Serii primare și revaccinări complete	Nu există recomandări speciale	3 doze la 6-12 luni posttransplant
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b conjugat	Serii primare și revaccinare pentru copii	Imunizare înainte de tratament și revaccinare posttransplant	3 doze la 6-12 luni posttransplant
Papilomavirus uman	3 doze pentru fete și femei până la vârsta de 26 de ani	3 doze pentru fete și femei până la vârsta de 26 de ani	3 doze pentru fete și femei până la vârsta de 26 de ani
Hepatita A	Așa cum este indicat pentru gazdele normale în funcție de ocupație și stil de viață	Așa cum este indicat pentru gazdele normale, în funcție de ocupație și stil de viață	Așa cum este indicat pentru gazdele normale în funcție de ocupație și stil de viață
Hepatita B	Așa cum este indicat pentru gazdele normale	Așa cum este indicat pentru gazdele normale, în funcție de ocupație și stil de viață	3 doze administrate la 6-12 luni posttransplant
Pneumococic polizaharidic 23-valent <sup>d</sup>	La fiecare 5 ani	Imunizare înainte de tratament și revaccinare la 3 luni posttransplant	1-2 doze la 6-12 luni posttransplant
Meningococic 4-valent <sup>e</sup>	Trebuie administrat pacienților splenectomizați și celor care trăiesc în zone endemice, inclusiv studenților care trăiesc în cămine	Trebuie administrat pacienților splenectomizați și celor care trăiesc în zone endemice, inclusiv studenților care trăiesc în cămine	Trebuie administrat pacienților splenectomizați și celor care trăiesc în zone endemice, inclusiv studenților care trăiesc în cămine
Gripal	Vaccinare sezonieră	Vaccinare sezonieră	Vaccinare sezonieră

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 88-3 VACCINAREA PACIENȚILOR CU CANCER CARE PRIMESC CHIMIOTERAPIE<sup>a</sup> (CONTINUARE)**

Utilizați la pacienți indicați			
Vaccin	Chimioterapie intensivă	Boala Hodgkin	TCSH
Rujeolă/oreion/ rubeolă	Contraindicat	Contraindicat în timpul chimio- terapiei	După 24 de luni la pacienții fără boală grefă-con- tra-gazdă
Virus varice- lo-zosterian <sup>f</sup>	Contraindicat <sup>g</sup>	Contraindicat	Contraindicat

<sup>a</sup> Ultimele recomandări ale the Advisory Committee on Immunization Practice și ale CDC pot fi găsite pe site-ul [www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines).

<sup>b</sup> Combinația Td (tetanos-difterie) a fost recomandată pentru adulți. În trecut, vaccinul antipertussis nu a fost recomandat pacienților cu vârsta > 6 ani. Cu toate acestea, studiile recente arată că Tdap (antitetanos-difterie-pertussis acellular) este sigur și eficient la adulți. Astăzi se recomandă pentru adulți un singur rapel Tdap.

<sup>c</sup> Vaccinul cu virus viu este contraindicat; trebuie utilizat vaccinul inactivat.

<sup>d</sup> Vaccinul antipneumococic conjugat 13-valent se recomandă în prezent pentru copii.

<sup>e</sup> Vaccinul antimeningococic conjugat (MCV4) se recomandă adulților cu vârsta ≤ 55 de ani, iar vac-  
cinul antimeningococic polizaharidic (MPSV4) se recomandă adulților cu vârsta ≥ 56 de ani.

<sup>f</sup> Include atât vaccinul antivaricele pentru copii, cât și vaccinul antizosterian pentru adulți.

<sup>g</sup> Contactați producătorul pentru a obține mai multe informații despre utilizarea la copiii cu leucemie limfocitară acută.

unui transplant renal care prezintă febră în primele 1-4 luni după trans-  
plant, ceea ce determină multe centre să folosească valaciclovirul profilac-  
tic la pacienții cu risc înalt. Viruria și viremia cu BK se asociază cu stric-  
tură ureterală, nefropatie și vasculopatie, impunând reducerea dozelor de  
agenți imunosupresori pentru a scădea ratele de pierdere a grefei.

- *Transplantul de cord*: mediastinita, cauzată în general de microorganis-  
mele frecvente la nivelul tegumentului și, mai rar, de *Mycoplasma homi-  
nis*, este o complicație precoce a transplantului de cord. Incidența glo-  
bală a toxoplasmozei (o infecție a perioadei medii) este atât de ridicată la  
pacienții cu transplant cardiac, încât se recomandă întotdeauna screenin-  
gul serologic și terapie profilactică (de exemplu, cu TMP-SMX).
- *Transplantul pulmonar*: pacienții supuși transplantului pulmonar sunt  
predispuși să dezvolte pneumonii și mediastinită în perioada ime-  
diat următoare după transplant. Incidența infecției cu CMV (75-100%  
dacă fie donatorul, fie primitorul sunt seropozitivi pentru CMV) indică  
importanța profilaxiei antivirale; boala tardivă poate apărea la întrerupe-  
rea profilaxiei, cu toate că pacientul este capabil să combată infecția odată  
ce imunosupresia a fost redusă.
- *Transplantul hepatic*: Peritonita și abcesele intraabdominale sunt complicații  
frecvente ale transplantului hepatic și pot rezulta în urma scurgerii sucu-  
lui biliar. Pacienții supuși transplantului hepatic au o incidență crescută de  
infestații fungice, iar apariția acestor infecții se corelează cu utilizarea peri-  
operatorie a glucocorticoizilor, cu tratamentul de lungă durată cu agenți  
antibacterieni și folosirea posttransplant a agenților imunosupresori. O

problemă majoră este infecția recurentă cu virus hepatitic B și C; în timp ce administrarea de imunoglobuline B și profilaxia cu agenți antivirali activi împotriva virusului hepatitic B sunt eficiente pentru prevenirea reinfecției cu acest virus, reinfecția cu virusul hepatitic C apare la toți pacienții.

### VACCINAREA PACIENȚILOR IMUNOSUPRESAȚI

Recomandările pentru vaccinarea pacienților cu cancer care primesc tratament chimioterapic, a pacienților cu boală Hodgkin și a primitorilor unui transplant de celule hematopoietice sunt listate în [Tabelul 88-3](#). În cazul primitorilor unui transplant de organ, vaccinurile uzuale și rapelurile trebuie administrate înainte de tratamentul imunosupresiv. Pacienții care primesc tratament imunosupresiv continuu trebuie vaccinați antipneumococic la fiecare 5 ani și nu trebuie să primească vaccinuri vii.

Pentru mai multe informații, vezi Finberg R.: *Infections in Patients With Cancer*, cap. 86, p. 712; Madoff L. C., Kasper D. L.: *Introduction to Infectious Diseases: Host-Pathogen Interactions*, cap. 119, p. 1007; și Finberg R., Fingerhuth J.: *Infections in Transplant Recipients*, cap. 132, p. 1120, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 89

### Endocardita infecțioasă

Endocardita *acută* este o boală febrilă, care afectează rapid structurile cardiace, diseminează extracardiac pe cale hematogenă și, dacă nu este tratată prompt, este mortală în câteva săptămâni. Endocardita *subacută* are o evoluție lentă; afectarea cardiacă apare în timp sau poate lipsi; metastazează rar și evoluează lent, în lipsa complicațiilor embolice majore sau a rupturii de anevrism micotic.

- **Epidemiologie.** În țările dezvoltate, incidența endocarditei variază între 2,6 și 7 cazuri la 100 000 de indivizi pe an, fiind crescută în special în rândul vârstnicilor.
  - Factorii predispozanți sunt: afecțiunile congenitale cardiace, utilizarea ilicită de droguri intravenoase, bolile degenerative valvulare și prezența dispozitivelor intracardiace.
  - Boala cardiacă reumatismală cronică este un factor de risc în țările subdezvoltate.
  - Dintre cazurile de endocardită, 16-30% implică valve protezate, riscul cel mai crescut înregistrându-se pe parcursul primelor 6-12 luni după protezare.
- **Etiologie.** Din cauza diferitelor porți de intrare, microorganismele responsabile variază în funcție de tipurile clinice de endocardită.
  - În endocardita pe valve native (NVE), streptococii viridans, stafilococii și grupul HACEK [*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* (numit în trecut *Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* și *Kingella kingae*] pătrund în circuitul sangvin prin cavitatea orală, piele și tractul respirator superior. *Streptococcus gallolyticus*



(numit în trecut *S. bovis*) provine din tractul gastrointestinal, fiind asociat cu prezența de polipi și tumori colonice, în timp ce enterococii pătrund în sânge de la nivelul tractului genitourinar.

- Endocardita iatrogenă pe valve native, frecvent cauzată de *Staphylococcus aureus*, stafilococi coagulazo-negativi (CoNS) și enterococi, este o consecință a bacteriemiei cauzată de infecții nosocomiale (55%) sau dobândite în comunitate (45%) la pacienții care au avut contact prelungit cu sistemul de îngrijire a sănătății în ultimele 90 de zile.
- Endocardita pe proteze valvulare (PVE) apărută la două luni după operația de protezare este, cel mai frecvent, rezultatul contaminării intraoperatorii a protezei sau al complicațiilor legate de bacteriemia postoperatorie, fiind cauzată de: stafilococi coagulazo-negativi (CoNS), *S. aureus*, bacili facultativi Gram-negativi, difterozii sau fungi. Cazurile de endocardită care apar la peste 12 luni după operație sunt cauzate de aceleași microorganisme ca în cazul NVE, cu agenți dobândiți în comunitate. PVE cauzată de CoNS, diagnosticată la 2-12 luni după operația de protezare, este o infecție nosocomială cu debut întârziat.
- Endocardita care apare la utilizatorii de droguri administrate intravenos, în special care afectează valva tricuspidă, este cauzată de obicei de *S. aureus* (adesea o tulpină metilino-rezistentă). Infecțiile valvelor inimii stângi la utilizatorii de droguri administrate intravenos pot fi determinate, pe lângă microorganismele implicate frecvent în etiologia endocarditei, de *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Bacillus*, *Lactobacillus* și *Corynebacterium* spp.
- Aproximativ 5-15% dintre pacienții cu endocardită au culturi negative; într-o treime până la o jumătate dintre cazuri, culturile sunt negative ca urmare a consumului anterior de antibiotice. Restul pacienților care au culturi negative sunt infectați cu microorganisme complexe, precum streptococi varianți nutriționali (speciile *Granulicatella* și *Abiotrophia*), microorganisme din grupul HACEK, *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii*, *Brucella* spp. și *Tropheryma whippelii*.
- **Patogeneza.** Lezarea endotelială permite fie infectarea directă cu microorganisme virulente (de exemplu, *S. aureus*), fie formarea unui tromb steril fibrino-plachetar [afecțiune cunoscută ca *endocardită trombotică nebacteriană* (NBTE)]. De acest tromb se vor atașa bacterii în timpul bacteriemiei tranzitorii. NBTE se întâlnește frecvent în afecțiuni cardiace (de exemplu, insuficiența mitrală, stenoza aortică, insuficiența aortică), în stările de hipercoagulabilitate și în sindromul anticorpilor antifosfolipidici. După ce au pătruns în torrentul sangvin, microorganismele aderă la endoteliu sau la nivelul NBTE prin moleculele de adeziune de suprafață. Manifestările clinice ale endocarditei sunt rezultatul producției de citokine, al afectării structurilor intracardiace, al embolizării fragmentelor de vegetații, al infecției pe cale hematogenă a zonelor lezate în timpul bacteriemiei și al lezării tisulare din cauza depozitării de complexe imune.
- **Manifestări clinice.** Tabloul clinic al endocarditei bacteriene este foarte variat, de la forma acută la cea subacută. Evoluția temporală a bolii este dictată în mare parte de microorganismele implicate: *S. aureus*, streptococi  $\beta$  hemolitici, pneumococi și *Staphylococcus lugdunensis*, care determină frecvent un tablou acut, deși endocardita cu streptococi viridans, enterococi, stafilococi coagulazo-negativi (alții decât *S. lugdunensis*) și germenii din grupul HACEK este subacută.
- **Simptome constituționale:** caracterele clinice sunt nespecifice, dar pot include febră, frisoane, pierdere ponderală, mialgii sau atralgii.



- **Manifestări cardiace.** Sufluri cardiace și, în mod particular, sufluri de regurgitare noi sau agravate, se vor decela pe parcursul evoluției la 85% dintre pacienții cu NVE acută.
  - 30-40% dintre bolnavi dezvoltă insuficiență cardiacă congestivă, cel mai frecvent ca o consecință a valvulopatiilor.
  - Extinderea procesului infecțios duce la formarea abceselor perivascularare, care se pot complica, la rândul lor, cu apariția de fistule intracardiacă. Abcesele se pot extinde de la rădăcina aortei la septul ventricular, putând întrerupe căile sistemului de conducere, sau de-a lungul epicardului, având ca rezultat apariția pericarditei.
- **Manifestări extracardiace.** Emboliile arteriale sunt prezente la 50% dintre pacienți, infecția focală diseminată hematogen afectând orice, cel mai frecvent tegumentul, splina, rinichii, scheletul și meningele.
  - Riscul de embolie crește în cazul endocarditei cauzate de *S. aureus*, al vegetațiilor peste 10 mm în diametru și al infecției localizate pe valva mitrală.
  - Embolii cerebrovasculare, care determină accident vascular cerebral sau encefalopatii, complică 15-35% dintre cazuri, jumătate dintre ele precedând diagnosticul de endocardită.
    - Incidența accidentului vascular cerebral scade foarte mult odată cu administrarea terapiei cu antibiotice și nu se corelează cu modificarea dimensiunilor vegetațiilor.
    - Alte complicații neurologice includ: meningita purulentă sau aseptică, hemoragia intracraniană prin ruptura anevrismelor micotice (dilații focale ale arterelor la nivelul la care peretele arterial a fost slăbit prin infecție sau prin fixarea embolilor septici) sau infarcte hemoragice, convulsii sau microabcese (frecvent în endocardita cu *S. aureus*).
  - Depozitele complexelor imune pe membrana glomerulară bazală duc la apariția glomerulonefritei și a disfuncției renale.
  - Manifestările nesupurative extracardiace din cadrul endocarditei subacute (leziuni Janeway, pete Roth) se corelează cu durata infecției, astăzi fiind rare datorită diagnosticării precoce și a tratamentului prompt.
- **Manifestări ale afecțiunilor predispozante pentru endocardită.** Patologia subiacentă poate influența semnele și simptomele endocarditei.
  - **Utilizarea de droguri intravenoase:** La aproximativ 50% dintre pacienții care fac endocardită asociată cu folosirea drogurilor injectabile intravenos, infecția este limitată la valva tricuspidă. La acești pacienți, tabloul clinic la prezentare cuprinde febră, sufluri cardiace slabe sau nedecelabile și simptomatologie pulmonară incluzând tuse, durere toracică cu caracter pleural, infiltrate pulmonare nodulare și, ocazional, piopneumotorax. În infecția valvelor de la nivelul cordului stâng, tabloul clinic are caractere tipice pentru endocardită.
  - **Endocardita asociată manevrelor invazive** are manifestări tipice în absența unui dispozitiv intracardiac. Endocardita asociată prezenței de pacemaker transvenos și/sau a unui defibrilator implantabil se poate manifesta prin simptome legate de infecția la locul implantului generatorului, cu apariția febrei, a unui suflu ușor și a simptomelor pulmonare, ca rezultat al emboliei septice.
  - **Endocardita pe valve protezate:** în infecția apărută în primele 60 de zile de la chirurgia valvulară (debut recent), simptomele tipice pot fi





mascate de comorbiditățile asociate intervenției chirurgicale. Infecția paravalvulară este frecventă și se poate complica prin dehiscență valvulară parțială, apariția de sufluri de regurgitare valvulară, insuficiență cardiacă congestivă sau blocarea sistemului de conducere.

- **Diagnostic.** Diagnosticul de endocardită infecțioasă este cert numai atunci când se examinează vegetațiile histologic și microbiologic.
  - Criteriile Duke (**Tabelul 89-1**) constituie o schemă de diagnostic înalt specifică și sensibilă care subliniază rolul bacteriemiei și al evaluării ecocardiografice în diagnosticul endocarditei.
    - Diagnosticul clinic al endocarditei se stabilește pe baza a două criterii majore, unul major și trei minore sau cinci criterii minore.
    - Diagnosticul de posibilă endocardită infecțioasă se bazează fie pe un criteriu major și unul minor, fie pe trei criterii minore.
  - În lipsa tratamentului antibiotic anterior, se prelevează trei seturi de probe de sânge pentru culturi (cu două eprubete pentru fiecare set), la distanță de cel puțin o oră între fiecare probă, din vene diferite, într-un interval de 24 de ore. Dacă hemoculturile rămân negative după 48-72 de ore, ar trebui recoltate două sau trei hemoculturi adiționale.
  - Testele serologice pot fi utilizate pentru identificarea unor microorganisme ca *Brucella*, *Bartonella*, *Legionella* sau *C. burnetii*. Examinarea vegetațiilor prin microscopie, culturi, tehnici de fluoroscopie directă pentru anticorpi și/sau reacția de polimerizare în lanț (PCR) poate fi utilă în identificarea speciilor de microorganisme implicate în absența unei hemoculturi pozitive.
  - Ecocardiografia este efectuată pentru a confirma diagnosticul, măsurarea vegetațiilor, determinarea complicațiilor intracardiacă și evaluarea funcției cardiace.
    - Ecocardiografia transtoracică (TTE) nu poate vizualiza vegetații < 2 mm în diametru și nu este adecvată pentru evaluarea protezelor valvulare sau detectarea complicațiilor intracardiacă; totuși, TTE poate fi utilizată când pacientul are o probabilitate pretestare scăzută de endocardită (< 5%).
    - Ecocardiografia transesofagiană (TEE), care evidențiază prezența vegetațiilor la > 90% dintre pacienții cu diagnostic cert de endocardită, este metoda optimă pentru diagnosticul endocarditei pe proteze valvulare sau detectarea abceselor miocardice, a perforației valvulare sau a fistulelor intracardiacă.
    - Un rezultat negativ la TEE, când diagnosticul este probabil, nu exclude endocardita, ci justifică repetarea ecocardiografiei peste 7-10 zile.



## TRATAMENT

### Endocardita infecțioasă

#### TRATAMENT ANTIMICROBIAN

- Tratamentul antimicrobian este un tratament prelungit și bactericid. Vezi **Tabelul 89-2** pentru schemele terapeutice recomandate. De obicei, febra scade după 5-7 zile de tratament.
  - Hemoculturile trebuie repetate până devin sterile, iar rezultatele trebuie reverificate, dacă reapare febra, și la 4-6 săptămâni după tratament pentru a demonstra vindecarea.
  - Dacă pacientul este febril șapte zile în pofida tratamentului antibiotic, trebuie efectuată evaluarea pentru abces paravalvular sau extracardiac.

**TABELUL 89-1 CRITERIILE DUKE PENTRU DIAGNOSTICUL CLINIC DE ENDOCARDITĂ INFECȚIOASĂ<sup>a</sup>**

**Criterii majore**

**1. Hemocultură pozitivă**

Microorganisme tipice pentru endocardita infecțioasă din două hemoculturi diferite

*Streptococcus viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, grupul HACEK, *Staphylococcus aureus* sau

Enterococi dobândiți în comunitate, în absența unui focar primar de infecție, sau

Hemoculturi pozitive care persistă, ce constau în identificarea microorganismelor responsabile de endocardită infecțioasă în:

Hemoculturi recoltate la intervale > 12 ore; sau

Toate cele trei culturi, sau majoritatea din patru, sau mai multe hemoculturi diferite, prima și ultima recoltate la distanță de cel puțin o oră

O singură hemocultură pozitivă pentru *Coxiella burnetii* sau titrul de anticorpi IgG faza 1 > 1:800

**2. Dovezi de afectare endocardiacă**

Ecocardiografie pozitivă<sup>b</sup>

Masă intracardiacă oscilantă la nivelul valvelor sau al structurilor valvulare, la nivelul jeturilor de regurgitare sau al materialului de proteză, în absența unei structuri anatomice care să-i justifice prezența, sau

Abcese, sau

Dehiscentă parțială a unei proteze valvulare nou apărute, sau

Regurgitare valvulară nou apărută (creșterea intensității sau modificarea unui suflu preexistent nu sunt suficiente)

**Criterii minore**

1. Predispoziție: afecțiune cardiacă predispozantă sau utilizarea drogurilor intravenoase

2. Febră  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $\geq 100,4^{\circ}\text{F}$ )

3. Fenomene vasculare: embolii arteriale majore, infarct pulmonar septic, anevrism micotic, hemoragie intracraniană, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway

4. Fenomene imunologice: glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid

5. Dovezi microbiologice: hemoculturi pozitive, dar fără să îndeplinească criteriile majore<sup>c</sup> sau dovezi serologice de infecție activă cu un microorganism care determină endocardită infecțioasă

<sup>a</sup> Vezi textul pentru mai multe informații.

<sup>b</sup> Se recomandă ecocardiografia transesofagiană pentru determinarea diagnosticului de endocardită pe proteză valvulară sau a endocarditei complicate.

<sup>c</sup> Excluzând o singură cultură pozitivă pentru stafilococi coagulazo-negativi și difterioizi, care contaminatează frecvent culturile, și microorganismele care nu determină frecvent endocardită, cum ar fi bacilii Gram-negativi

**Abrevieri:** HACEK, *Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

**Sursă:** adaptat din J. S. Li și colab.: *Clin Infect Dis* 30:633, 2000m, cu permisiunea University of Chicago Press.



**TABELUL 89-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN ENDOCARDITA BACTERIANĂ CAUZATĂ DE MICROORGANISME COMUNE<sup>a</sup>**

Microorganism	Medicament (doză, durată)	Comentarii
<b>Streptococi</b>		
Streptococi susceptibili la penicilină <sup>b</sup> , <i>Streptococcus gallolyticus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilină G (2-3 mU i.v., la 4 ore, timp de 4 săptămâni)</li> <li>• Ceftriaxonă (2 g/zi i.v., în doză unică, timp de 4 săptămâni)</li> <li>• Vancomicină<sup>c</sup> (15 mg/kg i.v., la 12 ore, timp de 4 săptămâni)</li> <li>• Penicilină G (2-3 mU i.v., la 4 ore) sau ceftriaxonă (2 g/zi i.v., în doză unică) timp de 2 săptămâni <i>plus</i> gentamicină<sup>d</sup> (3 mg/kg/zi i.v. sau i.m., în doză unică<sup>e</sup> sau împărțită în doze egale la 8 ore, timp de 2 săptămâni)</li> </ul>	<p>—</p> <p>Ceftriaxona poate fi utilizată la pacienții cu reacție alergică la penicilină, dar nu de tip imediat</p> <p>Vancomicina poate fi utilizată la pacienții cu alergie severă sau imediată la beta-lactamine</p> <p>De evitat schema de 2 săptămâni la pacienții cu risc înalt de toxicitate la aminoglicozide, proteze valvulare sau complicații ale endocarditei</p>
Streptococi relativ rezistenți la penicilină <sup>f</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilină G (4 mU i.v., la 4 ore) sau ceftriaxonă (2 g/zi i.v., în doză unică) timp de 4 săptămâni <i>plus</i> gentamicină<sup>d</sup> (3 mg/kg/zi i.v. sau i.m., în doză unică<sup>e</sup> sau împărțită în doze egale la 8 ore, timp de 2 săptămâni)</li> <li>• Vancomicină<sup>c</sup> timp de 4 săptămâni</li> </ul>	<p>În endocardita pe proteze valvulare cauzată de streptococi cu CMI la penicilină <math>\leq 0,1 \mu\text{g/ml}</math>, se preferă penicilina, în monoterapie la această doză, timp de 6 săptămâni sau cu gentamicină în timpul primelor 2 săptămâni</p> <p>—</p>
Streptococi moderat rezistenți la penicilină <sup>g</sup> , variante nutriționale de streptococi sau <i>Gemella morbillorum</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilină G (4-5 mU i.v., la 4 ore) sau ceftriaxonă (2 g/zi i.v., în doză unică) timp de 6 săptămâni <i>plus</i> gentamicină<sup>d</sup> (3 mg/kg/zi i.v. sau i.m., în doză unică sau împărțită în doze egale la 8 ore, timp de 6 săptămâni)</li> <li>• Vancomicină<sup>c</sup> timp de 4 săptămâni</li> </ul>	<p>Se preferă în endocardita pe proteze valvulare cauzată de streptococi cu CMI la penicilină <math>&gt; 0,1 \mu\text{g/ml}</math></p> <p>—</p>
<b>Enterococi<sup>h</sup></b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilină G (4-5 mU i.v., la 4 ore), <i>plus</i> gentamicină<sup>d</sup> (1 mg/kg i.v., la 8 ore), ambele timp de 4-6 săptămâni</li> </ul>	<p>Se poate utiliza streptomicina (7,5 mg/kg la 12 ore) în locul gentamicinei, în lipsa rezistenței înalte la streptomycină</p>



**TABELUL 89-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN ENDOCARDITA BACTERIANĂ CAUZATĂ DE MICROORGANISME COMUNE<sup>a</sup> (CONTINUARE)**

Microorganism	Medicament (doză, durată)	Comentarii
<b>Enterococi<sup>b</sup> (continuare)</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ampicilină (2 g i.v. la 4 ore) <i>plus</i> gentamicină<sup>d</sup> (1 mg/kg IV, la 8 ore), ambele timp de 4-6 săptămâni</li> <li>Vancomicină<sup>c</sup> (15 mg/kg i.v., la 12 ore), <i>plus</i> gentamicină<sup>d</sup> (1 mg/kg i.v., la 8 ore), ambele timp de 4-6 săptămâni</li> </ul>	—  La pacienții alergici la penicilină se utilizează vancomicină <i>plus</i> gentamicină sau se încearcă desensibilizarea la penicilină
<b>Stafilococi</b>		
Sensibili la meticilină, pe valve native (fără dispozitive intracardiac)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nafcilină sau oxacilină (2 g i.v., la 4 ore, timp de 4-6 săptămâni)</li> <li>Cefazolin (2 g i.v., la 8 ore timp de 4-6 săptămâni)</li> <li>Vancomicină<sup>c</sup> (15 mg/kg i.v., la 12 ore, timp de 4-6 săptămâni)</li> </ul>	<p>Dacă stafilococul este sensibil la penicilină (nu produce beta-lactamază), se poate utiliza penicilina (4 mU la 4 ore)</p> <p>Se poate utiliza cefazolin la pacienții cu alergie la penicilină, dar nu de tip imediat</p> <p>Se folosește vancomicină la pacienții cu alergie imediată (urticarie) sau severă la penicilină</p>
Rezistenți la meticilină, pe valve native infectate (fără dispozitive intracardiac)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vancomicină<sup>c</sup> (15 mg/kg i.v., la 12 ore, timp de 4-6 săptămâni)</li> </ul>	Rifampicina nu se folosește de rutină
Sensibili la meticilină, pe proteze valvulare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nafcilină sau oxacilină (2 g i.v., la 4 ore, timp de 6-8 săptămâni), <i>plus</i> gentamicină<sup>d</sup> (1 mg/kg i.v. sau i.m., la 8 ore, timp de 2 săptămâni), <i>plus</i> rifampicină<sup>i</sup> (300 mg p.o, la 8 ore, timp de 6-8 săptămâni)</li> </ul>	Gentamicina se utilizează în primele 2 săptămâni; se determină susceptibilitatea la gentamicină înainte de inițierea tratamentului cu rifampicină; dacă pacientul este alergic la penicilină, se folosește schema pentru stafilococi rezistenți la meticilină; dacă alergiile la beta-lactamice este minoră, de tip întârziat, cefazolinul poate fi înlocuit cu oxacilină/nafcilină.

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 89-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN ENDOCARDITA BACTERIANĂ CAUZATĂ DE MICROORGANISME COMUNE<sup>a</sup> (CONTINUARE)**

Microorganism	Medicament (doză, durată)	Comentarii
<b>Stafilococi (continuare)</b>		
Rezistenți la meti- cilină, pe proteze valvulare	• Vancomicină <sup>c</sup> (15 mg/kg i.v., la 12 ore, timp de 6-8 săptămă- ni), <i>plus</i> gentamicină <sup>d</sup> (1 mg/kg i.v. sau i.m., la 8 ore, timp de 2 săptămăni), <i>plus</i> rifampicină <sup>e</sup> (300 mg p.o, la 8 ore, timp de 6-8 săp- tămăni)	Gentamicina se utilizează în primele 2 săptămăni; se determină suscepti- bilitatea la gentamicină înainte de inițierea trata- mentului cu rifampicină
<b>Grupul HACEK</b>		
	• Ceftriaxonă (2 g/zi i.v., doză unică, timp de 4 săptămăni)	Se poate folosi o cefalospo- rină de generația a treia, la o doză echivalentă
	• Ampicilină/sulbactam (3 g i.v., la 6 ore, timp de 4 săp- tămăni.	—

<sup>a</sup> Dozele sunt pentru adulți cu funcție renală normală. Dozele de gentamicină, streptomycină și vancomicină trebuie ajustate pentru funcția renală. Pentru calcularea dozelor de gentamicină și streptomycină per kilogram, se utilizează indicele de masă corporală (bărbați = 50 kg + 0,9 kg/cm la peste 1,50 m înălțime; femei = 45,5 kg + 0,9 kg/cm la peste 1,50 m înălțime).

<sup>b</sup> CMI ≤ 0,1 μg/mL.

<sup>c</sup> Doza de vancomicină se bazează pe greutatea corporală actuală. Se ajustează pentru o concentrație țintă minimă de 10-15 μg/mL în cazul infecției streptococice și enterococice și de 15-20 μg/mL pentru infecția streptococică.

<sup>d</sup> Aminoglicozidele nu trebuie administrate în doză unică în endocardita cu enterococ, însă trebuie introduse în tratamentul inițial. Concentrațiile serice țintă maximă și minimă de gentamicină trebuie să fie aproximativ 3,5 μg/mL și, respectiv, ≤ 1 μg/mL, la o oră după o perfuzie de 20-30 de minute sau după injecție intramusculară; concentrațiile serice țintă maximă și minimă de streptomycină (sincronizate ca și gentamicina) trebuie să fie 20-35 μg/mL și, respectiv, < 10 μg/mL.

<sup>e</sup> Netilmicina (4 mg/kg/zi, în doză unică) poate fi utilizată în locul gentamicinei.

<sup>f</sup> CMI > 0,1 μg/ml și < 0,5 μg/mL.

<sup>g</sup> CMI ≥ 0,5 μg/mL și < 8,0 μg/mL.

<sup>h</sup> Susceptibilitatea antimicrobiană trebuie evaluată.

<sup>i</sup> Rifampicina crește necesarul de warfarină și dicumarol pentru anticoagulare.

- În cazul endocarditei acute, este necesar tratament antibiotic de îndată ce s-au obținut trei seturi de hemoculturi, dar pacienții cu boală subacută stabili din punct de vedere clinic trebuie să primească tratament antibiotic până când se pune un diagnostic.
- La pacienții care primesc tratament cu vancomicină sau cu un aminoglicozid, trebuie monitorizat nivelul seric al acestora. Periodic trebuie efectuate teste pentru a detecta toxicitatea renală, hepatică și/sau toxicologică.

### TERAPIA SPECIFICĂ ANTIMICROBIANĂ

- Endocardita produsă de streptococii grup B, C sau G trebuie tratată cu antibioticele recomandate pentru streptococi moderat rezistenți la penicilină (Tabel 89-2).

- Enterococii necesită acțiunea sinergică a unui antibiotic activ pe peretele celular și a unui aminoglicozid pentru a-i omori. Enterococii implicați în apariția endocarditei ar trebui testați pentru rezistența înaltă la streptomycină și gentamicină. Dacă este detectată o astfel de rezistență, adăugarea unui aminoglicozid nu produce un efect sinergic; în aceste cazuri, schema de tratament ar trebui să cuprindă 8 până la 12 săptămâni de monoterapie cu un agent activ pe peretele celular sau – pentru *Enterococcus faecalis*, o doză mare de ampicilină plus ceftriaxonă. Dacă nici acest tratament nu este eficient sau dacă microorganismul izolat este rezistent la toți agenții uzuali, se recomandă rezolvarea chirurgicală (vezi mai jos și Tabelul 89-3). Aminoglicozidele pot fi folosite discontinuu la acei pacienți care au răspuns satisfăcător la terapie dacă toxicitatea apare după 2-3 săptămâni de tratament.
- Pentru endocardita stafilococică, adăugarea pentru 3-5 zile a gentamicinei la un antibiotic beta-lactamic nu îmbunătățește supraviețuirea și nu se recomandă.
- Daptomicina [6 mg/kg (sau, așa cum recomandă unii specialiști, 8-10 mg/kg) i.v. în doză unică] a fost recomandată pentru endocardita cauzată de tulpini de *S. aureus* cu un CMI la vancomicină  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ , deși această schemă nu a fost încă aprobată de Food and Drug Administration (SUA). Aceste tulpini trebuie testate pentru a demonstra sensibilitatea daptomicinei.

### TABELUL 89-3 INDICAȚII DE TRATAMENT CHIRURGICAL LA PACIENȚII CU ENDOCARDITĂ

#### Indicație de chirurgie în vederea unei evoluții optime

- Insuficiență cardiacă congestivă moderată până la severă cauzată de disfuncția valvulară
- Proteză valvulară instabilă, parțial dehiscentă
- Bacteriemie persistentă, în pofida tratamentului antimicrobian optim
- Lipsa terapiei bactericide eficiente (de exemplu, endocardita cu fungi sau cu *Brucella*)
- Endocardita cu *Staphylococcus aureus* pe proteză valvulară, cu complicații cardiace
- Recăderea endocarditei pe proteză valvulară după tratament antimicrobian optim

#### Indicație de chirurgie în vederea ameliorării evoluției<sup>a</sup>

- Extensia perivalvulară a infecției
- Endocardita cu *S. aureus* pe valvă aortică sau mitrală, cu răspuns slab la tratament
- Vegetație mare ( $> 10 \text{ mm}$  diametru), hipermobilă, cu risc crescut de embolizare
- Febră inexplicabilă, persistentă ( $\geq 10$  zile) în endocardita pe valve native, cu culturi negative
- Endocardita cu răspuns slab sau cu recăderi, cauzată de enterococi sau bacili Gram-negativi, cu rezistență înaltă la antibiotice

<sup>a</sup> Este nevoie de atenție în recomandarea tratamentului chirurgical; de multe ori, există alte indicii care grăbesc intervenția chirurgicală.



- Endocardita pe proteze valvulare cu stafilococ se tratează 6-8 săptămâni cu terapie combinată. Rifampicina este o componentă esențială, deoarece este capabilă să distrugă stafilococii aderenți de materialul străin. Doi alți agenți se adaugă tratamentului cu rifampicină pentru a preveni apariția rezistenței *in vivo*. Testarea sensibilității gentamicinei trebuie efectuată înainte de începerea tratamentului cu rifampicină; dacă tulpina izolată este rezistentă la gentamicină, atunci trebuie înlocuită cu un alt aminoglicozid, o fluorochinolonă sau un alt agent activ.
- Terapia empirică (înainte de aflarea rezultatelor culturilor sau în cazul culturilor negative) trebuie să se bazeze pe indiciile clinice și epidemiologice referitoare la etiologia afecțiunii (de exemplu, la un utilizator de droguri intravenoase, endocardita iatrogenă).
  - În absența terapiei antibiotice anterioare, cu hemoculturi negative, este puțin probabilă infecția cu *S. aureus*, CoNS sau enterococi; în acest caz, terapia empirică se concentrează pe microorganismele nutriționale, grupul HACEK și *Bartonella*.
  - Când hemoculturile negative sunt influențate de tratamentul antibiotic anterior, se indică o terapie empirică extinsă care trebuie să includă germenii patogeni inhibați de antibioticele administrate.

### TRATAMENTUL CHIRURGICAL

- Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare devreme în evoluția bolii la pacienții care au indicațiile listate în Tabelul 89-3; multe dintre aceste indicații nu sunt absolute și recomandările derivă din studiile observaționale și opiniile specialiștilor. Indicația majoră de tratament chirurgical al endocarditei este insuficiența cardiacă congestivă moderat-severă, refractară la tratament.
- Pacienții care dezvoltă insuficiență aortică acută cu preînchiderea valvei mitrale, ruperea unui abces situat pe sinusul Valsalva, în partea dreaptă a cordului, sau în sacul pericardic necesită intervenție chirurgicală de urgență (în aceeași zi).
- Intervenția chirurgicală trebuie amânată 2-3 săptămâni, dacă este posibil, când pacientul a suferit un accident vascular embolic necomplicat. Un anevrism micotic rupt trebuie tratat înainte de intervenția chirurgicală cardiacă.
- Durata tratamentului antibiotic după intervenția chirurgicală cardiacă depinde de indicațiile chirurgicale.
  - În cazul NVE necomplicată cauzată de microorganisme susceptibile, cu culturi valvulare negative la momentul intervenției chirurgicale, durata tratamentului pre- și postoperator trebuie să fie egală cu durata totală a tratamentului recomandat, cu aproximativ 2 săptămâni de tratament administrat postoperator.
  - În cazul endocarditei cu abcese paravalvulare, PVE tratată parțial sau valve cu culturi pozitive, pacientul trebuie să primească un ciclu complet de tratament postoperator.
- **Evoluție.** Mortalitatea ridicată și evoluția nefavorabilă se corelează mai mult cu impactul infecției asupra comorbidităților și a complicațiilor legate de disfuncția de organ decât cu eșecul terapiei antibiotice.
  - Ratele de supraviețuire sunt de 85-90% pentru pacienții cu endocardită pe valve native cauzată de streptococul viridans, microorganisme din grupul HACEK sau enterococi, spre deosebire de 55-70% în cazul infecției pe valve native cu *S. aureus*.



#### TABELUL 89-4 LEZIUNI CARDIACE LA RISC ÎNALT PENTRU CARE SE RECOMANDĂ PROFILAXIA ENDOCARDITEI ÎNAINTE DE PROCEDURI DENTARE

Proteze valvulare cardiace

Antecedente de endocardită

Boală cardiacă congenitală cianotică necorectată, inclusiv șunturi sau comunicații cardiace paliative

Boală cardiacă congenitală corectată complet, în primele 6 luni după corecție

Boală cardiacă congenitală incomplet corectată, cu defect rezidual adiacent materialului protetic

Dezvoltarea unei valvulopatii după transplantul cardiac

*Sursă:* W. Wilson și colab.: Circulation, publicat online, 9 aprilie 2007.

- Rata mortalității în endocardita pe proteze valvulare este de 40-50% în primele 2 luni de la protezare, pentru ca, ulterior, să scadă la numai 10-20%.
- **Prevenția.** American Heart Association a limitat dramatic recomandările pentru profilaxia în endocardită. Astăzi, profilaxia este recomandată doar la pacienții cu risc înalt de morbiditate severă și deces prin endocardită.
  - Profilaxia se recomandă doar în procedurile dentare în care se manipulează țesuturile gingivale sau regiunea periapicală ori în cele care implică perforarea mucoasei orale (inclusiv chirurgia tractului respirator).

#### TABELUL 89-5 SCHEME DE ANTIBIOTICE PENTRU PROFILAXIA ENDOCARDITEI LA ADULȚII CU RISC ÎNALT DE LEZIUNI INTRACARDIACE<sup>a,b</sup>

##### A. Regim standard oral

1. Amoxicilină 2 g p.o., cu o oră înainte de procedură

##### B. Intoleranță la medicația orală

1. Ampicilină 2 g i.v. sau i.m., cu o oră înainte de procedură

##### C. Alergie la penicilină

1. Claritromicină sau azitromicină 500 mg p.o., cu o oră înainte de procedură
2. Cefalexin<sup>c</sup> 2 g p.o., cu o oră înainte de procedură
3. Clindamicină 600 mg p.o., cu o oră înainte de procedură

##### D. Alergie la penicilină, intoleranță la medicația orală

1. Cefazolin<sup>c</sup> sau ceftriaxonă<sup>c</sup> 1 g i.v. sau i.m., cu 30 de minute înainte de procedură
2. Clindamicină 600 mg i.v. sau i.m., cu o oră înainte de procedură

<sup>a</sup> Dozele pentru copii: pentru amoxicilină, ampicilină, cefalexin sau cefadroxil, se folosesc 50 mg/kgcorp p.o.; cefazolin 25 mg/kgcorp i.v.; clindamicină 20 mg/kgcorp p.o., 25 mg/kgcorp i.v.; claritromicină 15 mg/kgcorp p.o.; gentamicină 1,5 mg/kgcorp i.v. sau i.m.; vancomicină 20 mg/kgcorp i.v.

<sup>b</sup> Pentru leziunile cu risc înalt, vezi Tabelul 89-4. Nu se recomandă profilaxia pentru alte leziuni.

<sup>c</sup> La pacienții cu hipersensibilitate imediată la penicilină (urticarie, angioedem, anafilaxie) nu se utilizează cefalosporine.

*Sursă:* W. Wilson și colab.: Circulation, publicat online 9 aprilie 2007.



Profilaxia nu se recomandă pacienților supuși procedurilor pe tractul gastrointestinal sau genitourinar

- În **Tabelul 89-4** sunt listate leziunile cardiace cu risc înalt pentru care se recomandă profilaxia, iar în **Tabelul 89-5** sunt enumerate schemele de tratament antibiotic pentru profilaxia endocarditei.



Pentru mai multe informații, vezi Karchmer A. W.: Infective Endocarditis, cap. 124, p. 1052, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 90

### Infecțiile intraabdominale



Infecțiile intraabdominale apar în general ca urmare a afectării integrității unei bariere anatomice normale. Microorganismele care colonizează în mod normal intestinul sau alte organe intraabdominale pătrund la nivelul spațiului peritoneal steril în condiții normale, producând peritonita și – dacă pacientul supraviețuiește acestei etape și urmează tratament – formarea abceselor.

#### PERITONITA

Peritonita este o afecțiune cu riscuri majore, fiind frecvent însoțită de bacteriemie și sindrom septic. Peritonita primară nu are o sursă aparentă de contaminare, în timp ce peritonita secundară se dezvoltă atunci când bacteriile contaminatează peritoneul, ca rezultat al revărsării dintr-un viscer intraabdominal perforat. Tipul de microorganism izolat și tabloul clinic diferă în cele două entități.

#### ■ PERITONITA BACTERIANĂ PRIMARĂ (SPONTANĂ)

- **Epidemiologie.** Peritonita bacteriană primară (PBP) apare mai frecvent în relație cu ciroza hepatică (frecvent ca rezultat al alcoolismului) și cu ascită preexistentă, dar  $\leq 10\%$  dintre pacienții cirofici dezvoltă PBP. Totuși, afecțiunea poate apărea și la pacienții cu alte afecțiuni (de exemplu, boală malignă, hepatită).
- **Patogeneză.** Cauza PBP implică diseminarea hematogenă a microorganismelor la un pacient la care ficatul afectat de boală și circulația portală modificată determină apariția unui defect în funcția normală de filtrare.
- **Microbiologie.** Bacilii enterici Gram-negativi, precum *Escherichia coli*, sau microorganismele gram-pozitive, precum streptococii, enterococii și pneumococii, reprezintă agenții etiologici cel mai frecvent implicați.
  - În PBP, se izolează în mod caracteristic o singură specie de microorganisme.
  - Dacă în lichidul peritoneal se identifică multiple microorganisme, incluzând anaerobi, diagnosticul de PBP trebuie reconsiderat și trebuie căutată o sursă secundară de peritonită.
- **Manifestări clinice.** Unii pacienți prezintă un debut acut de dureri abdominale sau semne de iritație peritoneală, iar alții au doar manifestări nespecifice și nu foarte bine localizate (precum stare de rău, fatigabilitate sau encefalopatie). Febra este frecventă (apare la aproximativ 80% dintre pacienți).

- **Diagnostic.** Izolarea a  $> 250$  PMN/ $\mu$ L în fluidul peritoneal este diagnosticul pentru PBP.
  - Creșterea pragului de detecție poate fi obținută prin adăugarea a 10 ml de lichid peritoneal direct într-un flacon pentru hemocultură.
  - Simultan trebuie recoltate hemoculturi, PBP fiind însoțită frecvent de bacteriemie.

#### **TRATAMENT** Peritonita bacteriană primară

- O cefalosporină de generația a treia (de exemplu, ceftriaxonă 2 g/zi i.v.; sau cefotaxim, 2 g la 8 ore, administrat i.v.) sau piperacilină/tazobactam (3,375g la 6 ore i.v.) reprezintă terapia antibiotică empirică adecvată.
  - După identificare microorganismului infectant, terapia trebuie restrânsă.
  - Terapia antimicrobiană trebuie administrată cel puțin 5 zile, însă pacienții cu bacteriemie și cei la care întârzie ameliorarea tabloului clinic pot necesita tratament antibiotic prelungit (până la 2 săptămâni).
- **Prevenție.** Până la 70% dintre pacienți prezintă o recurență a PBP în primul an. Profilaxia antibiotică cu fluorochinolone (ciprofloxacin, 750 mg/săptămână) sau trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; un comprimat dublu/zi) reduce această rată la  $< 20\%$ , dar crește riscul de infecții severe cu stafilococ.

#### **■ PERITONITA SECUNDARĂ**

- **Patogeneză.** Peritonita secundară se dezvoltă atunci când bacteriile contaminatează peritoneul, ca rezultat al revărsării dintr-un viscer intraabdominal perforat.
- **Microbiologie.** Microorganismele izolate constituie aproape întotdeauna o floră mixtă, în care predomină bacilii Gram-negativi și anaerobii, în special atunci când sursa de contaminare este colonică. Tipurile de microorganisme izolate de la nivelul peritoneului variază în funcție de sursa procesului inițial.
- **Manifestări clinice.** Simptomele inițiale pot fi localizate sau vagi și depind de organul primar implicat. Pe măsură ce infecția se răspândește în cavitatea peritoneală, durerea crește în intensitate, bolnavul stă nemișcat, adesea cu genunchii flectați, pentru a evita întinderea fibrelor nervoase de la nivelul cavității peritoneale. Tusea sau strănutul determină dureri lancinante. Pacientul prezintă apărare marcată, voluntară și involuntară, a musculaturii abdominale anterioare, sensibilitate (adesea cu rebound) și febră.
- **Diagnostic.** Deși izolarea microorganismelor din lichidul peritoneal este mai ușoară în peritonitele secundare decât în cele primare, examenele radiografice pentru identificarea sursei de contaminare peritoneală sau intervenția chirurgicală imediată trebuie să facă parte din evaluarea diagnostică inițială. Puncția abdominală se face doar în cazul traumatismelor, unde trebuie exclusă precoce posibilitatea unui hemoperitoneu.
- **Tratament.** Tratamentul peritonitei secundare include administrarea precoce de antibiotice țintite pe microorganismul respectiv – de exemplu, combinația penicilină/inhibitor de beta-lactamază, o fluorochinolonă sau cefalosporină de generația a treia plus metronidazol.
  - Pacienții în stare critică din departamentele de terapie intensivă ar trebui să urmeze terapie cu imipenem (500 mg la 6 ore, i.v.) sau combinații de medicamente, precum ampicilină plus metronidazol și ciprofloxacin.
  - Intervenția chirurgicală este necesară adeseori.



## ■ PERITONITA LA PACIENȚII CU DPAC

- **Patogeneză.** Similar infecției asociate cu dispozitive intravasculare, micro-organismele de la nivelul tegumentelor migrează de-a lungul cateterului, un corp străin care servește ca poartă de intrare.
- **Microbiologie.** Peritonita asociată DPAC (dializă peritoneală ambulatorie continuă) implică de obicei microorganisme de pe suprafața tegumentului, cele mai comune fiind speciile de *Staphylococcus*, cum ar fi stafilococii coagulazo-negativi și *Staphylococcus aureus*, care sunt responsabile de aproximativ 45% dintre cazuri; bacili Gram-negativi și fungi, precum speciile de *Candida*, sunt identificați ocazional.
- **Manifestări clinice.** Tabloul clinic al peritonitei din DPAC se aseamănă cu cel din peritonita secundară, în care durerea difuză și semnele peritoneale sunt frecvente.
- **Diagnostic.** Se recoltează câteva sute de mililitri de lichid de dializă, care se centrifughează și se trimit la laborator pentru culturi.
  - Cultura lichidului de dializă în eprubete, pentru hemoculturi, îmbunătățește rezultatele.
  - Lichidul de dializă este, de obicei, tulbure și conține  $> 100$  leucocite/ $\mu\text{L}$ , din care  $> 50\%$  sunt neutrofile.
- **Tratament.** Terapia empirică pentru peritonita din cadrul DPAC trebuie să țintească speciile de stafilococi și bacilii Gram-negativi (de exemplu, cefazolin și o fluorochinolonă sau o cefalosporină de generația a treia, precum cefatazidim). Vancomicina trebuie utilizată în locul cefazolinului dacă rezistența la meticilină este prevalentă, dacă pacientul are stare toxică sau infecție la nivelul porții de intrare.
  - Antibioticele se administrează intraperitoneal fie în mod continuu (de exemplu, la fiecare filtrare), fie intermitent (de exemplu, o dată pe zi, împreună cu doza necesară pentru a rămâne în cavitatea peritoneală timp de 6 ore). Dacă starea bolnavului este severă, tratamentul trebuie suplimentat cu antibiotice administrate intravenos.
  - Dacă pacientul nu răspunde după 48 de ore de tratament, trebuie luată în considerare îndepărtarea cateterului.



## ABCESE INTRAABDOMINALE

În general, diagnosticul de abces intraabdominal se bazează pe examinările radiografice, din care CT abdominală este de obicei cea mai utilă.

## ■ ABCESE INTRAPERITONEALE

- **Epidemiologie.** Dintre toate abcesele intraabdominale, 74% sunt situate intraperitoneal sau retroperitoneal și nu sunt la nivelul viscerelor.
- **Patogeneză.** Majoritatea abceselor intraperitoneale provin dintr-o sursă colonică. Ele se dezvoltă într-o peritonită netratată, ca o extensie a procesului patologic și reprezintă activitatea de apărare a gazdei pentru a preveni răspândirea la distanță a infecției.
- **Microbiologie.** *Bacteroides fragilis* reprezintă numai 0,5% din flora colonică normală, dar este anaerobul cel mai frecvent izolat la nivelul abceselor intraabdominale și al torentului sangvin.
- **Tratament.** Terapia antimicrobiană este adjuvantă drenajului și/sau intervenției chirurgicale a unei leziuni sau a unor procese subiacente.
  - Abcesele asociate diverticulitei se separă odată cu ruptura unui diverticul și nu necesită intervenție chirurgicală de rutină.
  - Se recomandă antibiotice cu activitate excelentă împotriva bacililor Gram-negativi și anaerobi (vezi „Peritonita secundară”, descrisă mai sus).

### Abcesele hepatice

- **Epidemiologie și microbiologie.** Abcesele hepatice reprezintă aproximativ 50% dintre abcesele viscerale intraabdominale și sunt cel mai frecvent cauzate de bolile tractului biliar (bacili Gram-negativi aerobi sau enterococi) și mult mai rar prin diseminare locală de la un focar pelvian sau o altă sursă intraperitoneală (floră mixtă incluzând specii aerobe și anaerobe, dintre care cea mai frecventă este *B. fragilis*) sau diseminare hematogenă (este implicat de obicei un singur microorganism; acesta poate fi *S. aureus* sau o specie de streptococ, precum *S. milleri*).
  - Abcesele hepatice amoebiene nu sunt mai puțin frecvente.
  - Testele serologice pentru amoebe sunt pozitive în peste 95% dintre cazuri.
- **Manifestări clinice.** Pacienții prezintă febră, anorexie, scădere ponderală, greață și vomă, dar numai 50% au semne localizate în hipocondrul drept, incluzând durere, sensibilitate la palpare, hepatomegalie și icter. Nivelul seric al fosfatazei alcaline este crescut la 70% dintre pacienții cu abcese hepatice, iar leucocitoza este frecventă. Bacteriemia concomitentă este descoperită la o treime din pacienți.
- **Tratament.** Drenajul rămâne principala metodă terapeutică a abceselor intraabdominale, dar tratarea exclusiv medicală cu antibiotice pe o perioadă mai lungă poate fi eficientă.
  - Terapia empirică este similară celei pentru sepsis intraabdominal și peritonită bacteriană secundară..
  - Eșecul drenajului percutanat apare în cazul abceselor multiple, voluminoase, al abceselor cu conținut vâscos care tinde să înfunde cateterul, al bolilor asociate (de exemplu, boli ale tractului biliar) sau al lipsei unui răspuns clinic la drenajul percutanat timp de 4-7 zile.

### Abcesele splenice

- **Epidemiologie.** Abcesele splenice sunt mai puțin frecvente decât cele hepatice și, de obicei, apar prin diseminare hematogenă a infecției (de exemplu, din cauza unei endocardite bacteriene). Adeseori, diagnosticul s-a pus doar la necropsie, deoarece această afecțiune este frecvent fatală dacă nu este tratată.
- **Microbiologie.** Abcesele splenice sunt cel mai frecvent cauzate de streptococi; *S. aureus* este a doua cauză ca frecvență. Bacilii Gram-negativi pot determina abcese splenice la pacienții cu focare infecțioase la nivelul tractului urinar, bacteriemie asociată sau cu infecție într-o altă localizare abdominală; *Salmonella* a fost izolată în mod frecvent, în special la pacienții cu siclemie.
- **Manifestări clinice.** Durerea abdominală sau splenomegalia apar la aproximativ 50% dintre cazuri, iar durerea localizată în hipocondrul stâng în 25% dintre cazuri. Febra și leucocitoza sunt frecvente.
- **Tratament.** Splenectomia, terapia antibiotică adjuvantă și vaccinarea împotriva microorganismelor încapsulate (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis*) rămân abordarea de elecție în cazul abceselor complexe, multiloculare sau multiple. Drenajul percutanat a avut rezultate bune în cazul abceselor unice, mici (< 3cm) și poate fi utilizat și în cazul pacienților cu risc chirurgical înalt.

### Abcese perinefretice și renale

- **Epidemiologie.** Abcesele perinefretice și renale nu sunt frecvente. Peste 75% dintre abcesele perinefretice și renale provin dintr-o infecție ascendentă inițială a tractului urinar și sunt precedate de pielonefrită. Cel mai important



factor de risc este prezența nefrolitiazelor care produce obstrucția fluxului urinar.

- **Microbiologie.** Microorganismele cel mai frecvent întâlnite în abcesele perinefretice și renale sunt *E. coli*, specii de *Proteus* (asociate cu calculii de struvit) și specii de *Klebsiella*. Uneori pot fi identificate și specii de *Candida*.
- **Manifestări clinice.** Semnele clinice sunt nespecifice și includ: dureri în flanc, dureri abdominale și febră. Diagnosticul trebuie luat în considerare când un pacient cu simptome și semne de pielonefrită rămâne febril după 4-5 zile de tratament. Diagnosticul trebuie luat în considerare când se izolează floră polimicrobiană dintr-o urocultură la un pacient cunoscut cu calculi renali sau când febra și piuria coexistă cu o urocultură sterilă.
- **Tratament.** Tratamentul abceselor perinefretice și renale include drenarea puroiului și terapie antibiotică țintită pe microorganismul/microorganismele izolate. În cazul abceselor perinefretice, drenajul precutanat are de obicei rezultate bune.

Pentru mai multe informații, vezi Baron M.J., Kasper D. L.: Intraabdominal infections and Abscesses, cap. 127, p. 1077, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 91

### Bolile diareice infecțioase acute

Bolile diareice acute, cu o incidență anuală de aproximativ 4,6 miliarde de cazuri, ocupă locul al doilea ca frecvență la nivel mondial (după bolile acute ale tractului respirator superior). Tabloul clinic polimorf din afecțiunile diareice acute corespunde mării varietăți de agenți infecțioși implicați (Tabel 91-1). O abordare a evaluării și a tratamentului pacienților cu diaree infecțioasă este prezentată în Fig. 91-1.

#### BOALA DIAREICĂ NEINFLAMATORIE

##### ■ DIAREEA CĂLĂTORILOR

Vezi **Cap. 214** pentru informații.

##### ■ TOXIINFECȚIILE ALIMENTARE BACTERIENE

Dacă există dovezi ale unui focar ca sursă comună, întrebările despre ingestia anumitor alimente și momentul apariției diareei după o masă pot oferi indicii asupra cauzei bacteriene a bolii.

- *Staphylococcus aureus*: enterotoxina este elaborată în alimentele păstrate la temperatura ambientală (de exemplu, la picnicuri).
  - Perioada de incubație este de 1-6 ore. Boala durează < 12 ore și se manifestă prin: diaree, greață, vărsături și crampe abdominale, de obicei fără febră.
  - Majoritatea cazurilor sunt cauzate de contaminarea de către purtători infectați.
- *Bacillus cereus*: poate determina toxiinfecții alimentare emetice sau diareice.

**TABELUL 91-1 PATOGENI GASTROINTESTINALI CARE PROVOACĂ DIAREE ACUTĂ**

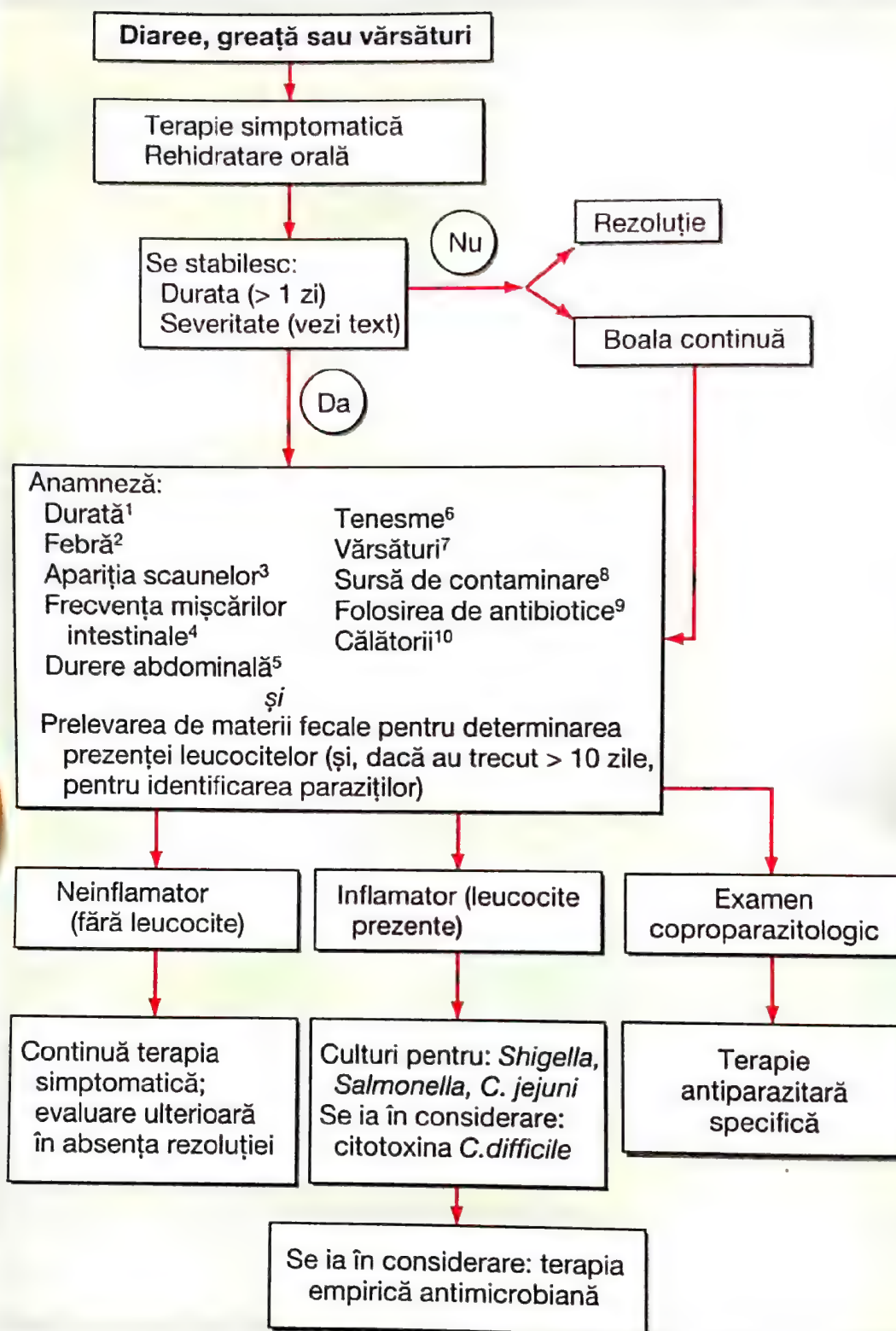
Mecanism	Localizare	Boală	Examenul scaunului	Exemple de patogeni implicați
Neinflamator (enterotoxină)	Intestinul subțire proximal	Diaree apoasă	Fără leucocite în scaun; creștere ușoară sau fără creștere a nivelului de lactoferină fecală	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Escherichia coli</i> enterotoxigenă (LT și/ sau ST), <i>E. coli</i> enteroagregantă, <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Plesiomonas shigelloides</i> , rotavirus, norovirus, adenovirusuri, <i>Giardia lamblia</i> , specii de <i>Cryptosporidium</i> , specii de <i>Cyclospora</i> , microsporidii
Inflamator (invazie sau citotoxină)	Colon distal, intestin subțire	Dizenterie sau diaree inflamatorie	Leucocite polimorfonucleare fecale; creștere importantă a lactoferinei fecale	Specii de <i>Shigella</i> , specii de <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>E. coli</i> enterohemoragică, <i>E. coli</i> enteroinvazivă, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>A. hydrophila</i> , <i>P. shigelloides</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
Penetrare	Intestinul subțire distal	Febră enterică	Leucocite mononucleare fecale	<i>Salmonella typhi</i> , <i>Y. enterocolitica</i>

**Abrevieri:** LT= enterotoxina termolabilă, ST= enterotoxina termostabilă.

**Sursă:** după Steiner T. S., Guerrant R. L.: „Principles and syndromes of enteric infection”, in Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell și colab. (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, p. 1335-1351.

- Forma emetică este asemănătoare celei produse de *S. aureus* și este determinată de o enterotoxină de tip stafilococic, cu o perioadă scurtă de incubație (1-6 ore) și este asociată cu consumul de orez prăjit contaminat.
- Forma diareică are perioadă de incubație mai lungă (8-16 ore), este determinată de o enterotoxină de tip *E. coli* termolabilă (LT), în care diareea și crampele abdominale sunt caracteristice, iar voma lipsește.





**FIGURA 91-1** Algoritm clinic pentru abordarea pacientului cu diaree infecțioasă comunitară sau toxiinfecție alimentară. Explicații: 1. Diareea care durează mai mult de 2 săptămâni este definită ca fiind cronică; în aceste cazuri, majoritatea cauzelor de diaree acută sunt mai puțin probabile și trebuie luat în considerare un nou spectru etiologic. 2. Febra implică deseori o boală invazivă, deși febra și diareea pot apărea și în infecții în afara tractului gastrointestinal, ca în cazul malariei. 3. Scaunul care conține sânge sau mucus indică existența ulcerărilor la nivelul intestinului gros. Scaunele cu sânge fără leucocite fecale trebuie să ridice suspiciunea de posibilă infecție cu *Escherichia coli* enterohemoragică producătoare de toxină Shiga-like. Scaunul voluminos, albicios, sugerează un proces la nivelul intestinului subțire care determină malabsorbție. Scaunele abundente, riziforme, sugerează holeră sau un proces toxigenic similar. 4. Numărul de scaune pe o anumită perioadă poate fi primul avertisment de deshidratare iminentă. 5. Durerea abdominală poate

- *Clostridium perfringens*: ingestia de spori rezistenți la căldură din carnea de vită, de pui sau din legume nepreparate termic determină producerea de toxine în tractul intestinal. Perioada de incubație este de 8-14 ore, după care pacientul prezintă diaree și crampe abdominale  $\leq 24$  de ore, fără vărsături sau febră.

## ■ HOLERA

### Microbiologie

Holera este cauzată de *Vibrio cholerae* serogrupurile O1 (clasic și biotipul El Tor) și O139 – un bacil Gram-negativ încurbat, facultativ anaerob, foarte mobil. Habitatul natural al *V. cholerae* este reprezentat de zonele de coastă cu apă sărată și de estuare. Toxina pe care o produce este răspunzătoare de manifestările bolii.

### Epidemiologie

În prezent, > 90% dintre cazurile raportate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) provin din Africa; cu toate acestea, multe cazuri rămân neraportate sau nu au identificată o etiologie bacteriană specifică.

- Se estimează că sunt > 3 milioane de cazuri anual, cu > 100 000 de decese.
- Răspândirea se face prin contaminarea apei și a surselor de apă cu materii fecale. Infecția necesită ingestia unei doze relativ mari (în comparație cu alți patogeni), de  $> 10^5$  microorganisme.

### Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 24-48 de ore, pacientul prezintă scaune diareice apoase, fără colici, dar cu vărsături, care determină deshidratare profundă, rapid progresivă și deces în câteva ore.

- În prima zi, volumul scaunului poate depăși 250 mL/kgcorp.
- Scaunele au aspect caracteristic de „apă de orez”: un lichid gri, tulbure, cu flocoane de mucus, fără sânge și cu un miros de pește, inofensiv.

fi cea mai severă în procesele inflamatorii, ca în cazul infecției cu *Shigella*, *Campylobacter* și în cazul toxinelor necrozante. Crampe musculare abdominale dureroase, determinate de pierderea de electroliti, pot fi observate în cazurile severe de holeră. Meteorismul abdominal este comun în giardioză. Un sindrom asemănător apendicitei impune prelevarea de culturi pentru *Yersinia enterocolitica* în mediu îmbogățit la rece. 6. Tenesmele (spasme rectale dureroase, însoțite de nevoia imperioasă de defecație, dar cu pasajul unei cantități reduse de scaun) sunt caracteristice pentru asocierea proctitei, cum se întâmplă în shigeloză sau amoebiază. 7. Vărsăturile implică o infecție acută (ca în cazul bolilor mediate de toxine sau al toxiinfecțiilor alimentare), dar pot să apară în diferite boli sistemice (de exemplu, malarie) și în obstrucția intestinală. 8. Interogarea pacientului referitor la afectarea concomitentă a altor persoane cunoscute este o metodă mai eficientă de identificare a sursei de contaminare decât ar fi alcătuirea unei liste cu alimentele ingerate recent. Dacă o sursă comună pare probabilă, este indicată investigarea anumitor alimente. Vezi textul pentru discuția asupra contaminării bacteriene a alimentelor. 9. Tratamentul antibiotic actual sau recent sugerează diareea cu *Clostridium difficile*. Se întrerupe tratamentul antibiotic, dacă este posibil, și se ia în considerare efectuarea testelor pentru identificarea toxinelor *C. difficile*. Utilizarea antibioticelor poate crește riscul altor infecții, precum salmoneloza. 10. Vezi Cap. 214 pentru detalii despre diareea turiștilor. [După Steiner T. S., Guerrant R. L.: „Principles and syndromes of enteric infection”, în *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, G. L. Mandell și colab. (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, p. 1335-1351; Guerrant R. L., Bobak D. A.: *N Engl J Med* 325:327, 1991, cu permisiune).



## Diagnostic

Prin cultivarea probelor de materii fecale pe medii selective [de exemplu, tio-sulfat-citrat-bilă-sucroză (TCBS) agar] se poate izola microorganismul. Pentru utilizarea în teren, este disponibil un test de detectare a antigenului.

### TRATAMENT      **Holera**

Înlocuirea rapidă a lichidelor este esențială, preferabil cu soluția de rehidratare orală cu osmolaritate redusă (ORS) recomandată de OMS, care conține (pe litru de apă) 75 mmol de Na, 20 mmol de K, 65 mmol de Cl<sup>-</sup>, 10 mmol de citrate și 75 mmol de glucoză.

- Dacă este disponibilă, se utilizează ORS pe bază de orez, care este superioară față de ORS standard.
- Dacă ORS nu este disponibilă, se poate prepara un înlocuitor care conține: ½ linguriță de sare de masă (NaCl; 3,5 g) și 4 linguri de zahăr (glucoză; 40 g) la un litru de apă sigură.
- La pacienții cu deshidratare severă, rehidratarea inițială se face i.v. (de preferat cu soluție Ringer lactat), deficitul total de lichide putând fi înlocuit în primele 3-6 ore (jumătate din cantitate în prima oră).
- O singură doză dintr-un antibiotic eficient diminuează durata diareei și volumul scaunului: doxiciclină (300 mg), ciprofloxacină (30 mg/kg corp, fără a se depăși 1 g) sau azitromicină (1 g).

## **VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS ȘI V. CHOLERAE NON-O1**

Aceste infecții sunt legate de ingestia de apă de mare sau de fructe de mare nepreparate termic contaminate. După o perioadă de incubație care durează de la 4 ore la 4 zile, apar: diaree apoasă, crampe abdominale, greață, vărsături și, ocazional, febră și frisoane. Boala durează < 7 zile. Dizenteria este mai puțin obișnuită. Pacienții cu afecțiuni asociate (de exemplu, hepatopatie) au uneori infecții extraintestinale care necesită tratament antibiotic.

## **NOROVIRUSURI ȘI CALICIVIRUSURI UMANE ÎNRUDITE**

### **Microbiologie și epidemiologie**

Aceste virusuri ARN monocatenare sunt cauze obișnuite pentru diareea călătorilor și gastroenterite virale la pacienți indiferent de vârstă, precum și pentru epidemii pe tot globul, cu prevalență mai mare în anotimpul rece. În SUA, > 90% dintre epidemiile de gastroenterite nebacteriene sunt cauzate de norovirusuri. Pentru a produce infecția, este necesară o cantitate mică de inocul. Astfel, deși calea fecal-orală este principalul mod de transmitere, aerosoli, contactul cu obiecte casnice și contactul interindividual pot duce, de asemenea, la infecție.

### **Manifestări clinice**

După o perioadă de incubație de 24 de ore (în medie 12-72 de ore), pacienții prezintă brusc greață, vărsături, diaree și/sau crampe abdominale însoțite de simptome sistemice (de exemplu, febră, cefalee, frisoane). Scaunele sunt nelegate, apoase și nu conțin sânge, mucus sau leucocite. Boala durează 12-60 de ore.

## Diagnostic

Virusurile sunt detectate în scaun și în alte lichide din organism prin PCR imunotestare enzimatică (EIA), dar aceste metode sunt încă în mare parte destinate doar studiilor de cercetare sau în caz de epidemii.

### TRATAMENT Infecțiile cu norovirusuri și calicivirusuri umane înrudite

În aceste infecții sunt necesare doar măsuri de susținere.

## ■ ROTAVIRUSURILE

### Microbiologie și epidemiologie

Rotavirusurile sunt virusuri ADN dublu-catenare, segmentate, care infectează aproape toți copiii cu vârsta de 3-5 ani; adulții se infectează doar în caz de expunere.

- Reinfecția este mai puțin severă progresiv.
- În materiile fecale se găsesc cantități mari de virus în prima săptămână de boală, transmiterea având loc atât pe cale fecal-orală, cât și de la persoană la persoană.
- Vârful de incidență a bolii este în lunile reci de toamnă și iarna.

### Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 1-3 zile, boala debutează brusc. Vărsăturile preced adesea diareea (scaune nelegate, apoase, fără sânge sau leucocite); aproximativ o treime dintre pacienți prezintă febră > 39°C. Boala durează 3-7 zile.

### Diagnostic

EIA și tehnicile de detectare a ARN-ului viral (de exemplu, PCR) se folosesc pentru identificarea virusurilor în materiile fecale.

### TRATAMENT Infecția cu rotavirusuri

În aceste infecții sunt necesare doar măsuri de susținere. Deshidratarea poate fi severă; la pacienții cu vărsături frecvente, rehidratarea se face pe cale i.v. Se evită administrarea de antibiotice și agenți antimotilitate.

### Profilaxie

Vaccinurile antirotavirusuri, dintre care sunt disponibile două, au fost incluse în schema de vaccinare uzuală pentru sugarii din SUA. Deși au o eficacitate scăzută (50-70%) în regiunile mai sărace, OMS recomandă efectuarea acestor vaccinuri în toate țările.

## ■ GIARDIOZA

### Microbiologie și epidemiologie

*Giardia lamblia* (numit și *G. intestinalis* sau *G. duodenalis*) este un protozoar parazit care trăiește în intestinul subțire al omului și al altor mamifere.

- Chisturile sunt ingerate din mediu, din care în intestinul subțire se eliberează trofozoii flagelați care rămân în partea proximală a acestuia. Unii trofozoii se închistează, iar chisturile rezultate se elimină în materiile fecale.



- Transmiterea se face pe cale fecal-orală, prin ingestia alimentelor sau a apei contaminate, sau prin contact interindividual în cazul stării de igienă precară (de exemplu, centre de îngrijire de zi, cămine etc.). Infestația este produsă de mai puțin de 10 chisturi.
- Chisturile viabile pot fi eradicat din apă prin fierbere sau filtrare. Tehnicile standard de clorinare utilizate pentru controlul bacteriilor nu distrug chisturile de *Giardia*.
- Pacienții tineri, cei nou expuși sau cu hipogamaglobulinemie au un risc crescut de infestare – ceea ce sugerează rolul imunității umorale în apariția rezistenței.

### Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 5 zile până la 3 săptămâni, boala poate varia de la starea de purtător asimptomatic (cel mai frecvent) până la diaree fulminantă și malabsorbție.

- Simptomele timpurii importante sunt: diaree, dureri abdominale, meteorism, eructații, flatulență, greață și vărsături, care durează de obicei mai puțin de o săptămână. Febra și sânge sau mucus în scaun sunt rare.
- Giardioza cronică poate fi continuă sau episodică; diareea poate să nu fie importantă, dar pot să apară flatulență crescută, eructații sulfuroase și scădere în greutate.
- În unele cazuri, boala poate să fie severă, cu malabsorbție, retardul creșterii, deshidratare și/sau manifestări extraintestinale (de exemplu, uveită anterioară, artrită).

### Diagnostic

Giardioza poate fi diagnosticată prin detectarea antigenului în fecale și/sau identificarea chisturilor (ovale, cu patru nucleu) sau a trofozoitilor (paraziți plați, în formă de pară cu doi nucleu și patru perechi de flageli) în probele de scaun. Având în vedere variabilitatea de excreție a chisturilor, sunt necesare mai multe probe pentru a fi examinate.

### TRATAMENT Giardioza

- Rata de vindecare în cazul metronidazolului (250 mg x 3/zi, 5 zile) este > 90%; tinidazolul (2 g p.o. în doză unică) este mai eficient. Nitazoxanidul (500 mg x 2/zi, 3 zile) este o alternativă de tratament.
- Dacă simptomele persistă, trebuie demonstrată continuitatea infestației înainte de a retrata pacientul și trebuie descoperite posibilele surse de reinfestare. Tratamentul prelungit cu metronidazol (750 mg x 3/zi, 21 de zile) s-a dovedit eficient.

## ■ CRIPTOSPORIDIOZA

### Microbiologie și epidemiologie

Infestațiile criptosporidiale sunt cauzate de *Cryptosporidium hominis* și *C. parvum*.

- Oochisturile sunt ingerate și apoi se sparg, intră în celulele intestinale, se închistează generând alte oochisturi care se elimină în materiile fecale. Doza infecțioasă 50% la indivizii imunocompetenți este de aproximativ 132 de oochisturi.

- Transmiterea de la o persoană la alta a oochisturilor infestante poate apărea prin contact strâns sau în centrele de îngrijire de zi. Este frecventă transmiterea prin apă. Oochisturile nu sunt distruse prin clorinarea de rutină a apei.

### Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de aproximativ 7 zile, pacientul poate rămâne asimptomatic sau poate prezenta diaree apoasă, nesangvinolentă, ocazional cu dureri abdominale, greață, vărsături, anorexie, febră și/sau scădere în greutate, care durează 1-2 ani. La pacienții imunocompromiși (în special cei cu număr de celule T CD4+ < 100/μL), diareea poate fi profuză și cronică, determinând deshidratare severă, scădere în greutate și emaciere; poate fi implicat și tractul biliar.

### Diagnostic

Pentru diagnostic, se examinează în mai multe zile probe de fecale pentru oochisturi (diametrul 4-5 μm, mai mici decât paraziții) și se efectuează colorare pentru acido-alcoolorezistență modificată, metode de imunofluorescență directă și EIA.

#### TRATAMENT Criptosporidioza

- Nitazoxanidul (500 mg x 2/zi, 3 zile) este eficient la pacienții imunocompetenți, dar nu și la cei infectați cu HIV; la aceștia din urmă îmbunătățirea statusului imun datorită terapiei antiretrovirale ameliorează simptomele.
- Pe lângă agenții antiprotozoare, măsurile suportive includ înlocuirea de fluide și electroliți, precum și administrarea de agenți antidiareici.

### ■ CISTOIZOSPORIOZA

Infestația cu *Cystospora belli* (numită în trecut *Isospora belli*) apare prin ingestia de oochisturi și este mai frecventă în țările tropicale și subtropicale. Infestația acută poate debuta brusc cu febră, dureri abdominale și diaree apoasă, fără sânge, și care poate dura săptămâni sau luni. Poate apărea eozinofilia. Pacienții imunocompromiși (de exemplu, infectați cu HIV) pot prezenta boală cronică asemănătoare criptosporidiozei. Detectarea de oochisturi mari (aproximativ 25 μm) în scaun prin colorare acido-alcoolorezistentă modificată confirmă diagnosticul.

#### TRATAMENT Cistoizosporioza

- Trimetoprim-sulfametoxazolul (TMP-SMX, 160/800 mg x 2/zi, 10 zile) este tratamentul de elecție pentru pacienții imunocompetenți.
  - Pacienții infectați cu HIV trebuie să primească tratament prelungit cu TMP-SMX (160/800 mg x 4/zi, 10 zile, apoi 160/800 mg x 2, 3 sau 4/zi, 3-4 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic).
  - La pacienții care nu tolerează TMP-SMX se administrează pirimetamină (50-75 mg/zi).
  - Pacienții cu SIDA trebuie să primească terapie supresivă de menținere (TMP-SMX, 160/800 mg de trei ori pe săptămână) pentru a preveni recăderile.

### ■ CICLOSPORIOZA

*Cyclospora cayetanensis* se transmite prin apă și alimente (de exemplu, busuioc, zmeură). Manifestările clinice includ diaree, simptome asemănătoare gripei,



flatulență și eructații. Boala poate fi autolimitantă sau poate persista mai mult de o lună. Diagnosticul se bazează pe detectarea oocisturilor (sferice, 8-10  $\mu\text{m}$ ) în materiile fecale; studiile de diagnostic-țintă trebuie să fie solicitate în mod expres.

## TRATAMENT      Ciclosporioza

TMP-SMX (160/800 mg x 2/zi, 7 zile) este eficient. Pacienții cu SIDA trebuie să primească terapie supresivă de menținere pentru a preveni recăderile.

## DIAREEA INFLAMATORIE

### ■ SALMONELOZELE

#### Microbiologie și patogeneză

Salmonellele sunt bacili Gram-negativi, facultativ anaerobi, care cauzează infecție atunci când se ingerează  $10^3$ - $10^6$  microorganisme.

- Afecțiunile care reduc aciditatea gastrică sau care afectează integritatea mucoasei intestinale cresc riscul de infecție.
- Microorganismele penetrează stratul mucos al intestinului subțire și traversează epiteliul intestinal prin celulele M care acoperă plăcile Peyer.
  - *S. typhi* și *S. paratyphi* supraviețuiesc în macrofage, apoi diseminează în întreg organismul prin vasele limfatice, în final colonizând țesuturile reticuloendoteliale.
  - Salmonellele netifoidice cauzează frecvent gastroenterite, invadând mucoasa intestinului subțire și a colonului, ceea ce determină infiltrație cu PMN (spre deosebire de infiltratul cu celule mononucleare din febra tifoidă).

#### Epidemiologie și manifestări clinice

În funcție de specie, salmonellele produc febră tifoidă sau gastroenterite.

- **Febra tifoidă (enterică):** este o afecțiune sistemică, manifestată prin febră și dureri abdominale și cauzată de diseminarea *S. typhi* sau *S. paratyphi*, pentru care omul este singura gazdă.
  - Boala apare prin ingestia de alimente sau apă contaminate de purtătorii cronici și este rară în țările industrializate. Pe glob există aproximativ 22 milioane de cazuri, cu 200 000 de decese anual.
  - După o perioadă de incubație de 3-21 de zile, apar: febră prelungită (> 75% dintre cazuri), cefalee (80%), frisoane (35-45%), anorexie (55%) și dureri abdominale (30-40%). Alte simptome includ: transpirații, tuse, stare de rău, artralgii, greață, vărsături și diaree – sau, mai rar, constipație.
  - Manifestările fizice includ: pete roz (puțin evidente, de culoarea somonului, care se decolorează la presiune, erupție maculopapulară), hepatosplenomegalie, epistaxis și bradicardie relativă.
  - În a treia și a patra săptămână de boală pot apărea perforație intestinală și/sau hemoragie gastrointestinală; manifestările neurologice (de exemplu, meningită, sindrom Guillain-Barré) apar la 2-40% dintre pacienți.
  - Starea de purtător pe termen lung (adică > 1 an) în urină sau materii fecale apare la 1-4% dintre pacienți.
- **Salmonellozele netifoide (SNT):** cel mai frecvent produse de *S. typhimurium* sau *S. enteridis*, SNT se manifestă în 6-48 de ore de la expunere ca o

gastroenterită (greață, vărsături, diaree fără sânge, crampe abdominale și febră), care durează 3-7 zile.

- În anul 2009 au fost raportate aproximativ 14 milioane de cazuri de SNT în SUA.
- Boala este dobândită de la multiple rezervoare animale. Principala cale de transmitere este prin alimente contaminate, cum ar fi ouăle (*S. enteridis*), carnea de pui, carnea roșie nepreparată termic, produsele lactate, alimentele preparate sau procesate și produsele proaspete. De asemenea, infecția poate apărea prin expunere la animale de casă, în special reptile.
- Coprocultura rămâne pozitivă 4-5 săptămâni și – în cazuri rare de purtători cronici – pentru > 1 an.
- 8% dintre pacienți prezintă bacteriemie, de obicei cauzată de *S. choleraesuis* și *S. dublin*; dintre acești pacienți, 5-10% dezvoltă infecții localizate (de exemplu, abces hepatosplenic, meningită, pneumonie, osteomielită).
- Artrita reactivă poate apărea după o gastroenterită cu *Salmonella*, în special la persoanele cu antigen de histocompatibilitate HLA-B27.

## Diagnostic

Pentru diagnostic, sunt necesare culturi din sânge, materii fecale sau alte specimene.

### TRATAMENT Salmonelozele

- **Febra tifoidă:** fluorochinolonele (de exemplu, ciprofloxacină, 500 mg p.o. x 2/zi) sunt mai eficiente pentru microorganismele sensibile.
  - Pacienții infectați cu tulpini rezistente la acid nalidixic (a căror sensibilitate la ciprofloxacină este redusă) trebuie tratați cu ceftriaxonă (2-3 g/zi i.v., 7-14 zile), azitromicină (1 g/zi p.o., 5 zile) sau doze mari de ciprofloxacină (750 mg p.o. x 2/zi sau 400 mg i.v. la 8 ore, 10-14 zile).
  - În cazuri severe, se poate administra dexametazonă.
- **SNT:** în majoritatea cazurilor nu se recomandă tratament antibiotic deoarece nu scurtează durata simptomelor și se asociază cu o rată crescută de recidivă, cu o stare de purtător prelungită și reacții secundare medicamentoase.
  - Tratamentul antibiotic este necesar la sugarii cu vârsta ≤ 3 luni, pacienții > 50 de ani cu suspiciune de ateroscleroză, pacienții cu imunosupresie, cei cu afecțiuni cardiace, valvulare sau endovasculare, și cei cu afecțiuni articulare semnificative.
  - Fluorochinolonele sau cefalosporinele de generația a treia se administrează 2-3 zile sau până la scăderea febrei (dacă pacientul este imunocompetent) sau 1-2 săptămâni (dacă pacientul este imunocompromis).
  - Pacienții infectați cu HIV au risc crescut de bacteriemie cu *Salmonella* și trebuie tratați 4 săptămâni cu fluorochinolone p.o. după ce au primit 1-2 săptămâni tratament i.v. În caz de recidivă, trebuie luată în considerare supresia cu fluorochinolone sau TMP-SMX.
  - Pacienții cu infecție endovasculară sau endocardită trebuie tratați cu cefalosporine de generația a treia, 6 săptămâni.



## ■ INFECȚIILE CU CAMPYLOBACTER

### Microbiologie

Campylobacteriile sunt bacili Gram-negativi încurbați, mobili, care produc frecvent gastroenterite în SUA. Majoritatea cazurilor sunt determinate de *C. jejuni*.

### Epidemiologie

Campylobacteriile există în tractul GI al multor animale folosite în industria alimentară, precum și al animalelor de casă. În SUA, ingestia de carne de pui contaminată determină 30-70% dintre cazuri. Transmiterea la om se produce prin contactul cu sau ingestia de produse alimentare crude sau nepreparate termic, sau prin contact direct cu animalele infectate.

### Manifestări clinice

Perioada de incubație de 2-4 zile (medie, 1-7 zile) este urmată de un prodrom cu febră, cefalee, mialgii și/sau stare de rău general. În următoarele 24-48 de ore, apar diaree (scaunele conțin sânge, mucus și leucocite), crampe abdominale și febră.

- Majoritatea cazurilor sunt autolimitante, dar boala persistă > 7 zile în 10-20% dintre cazuri și poate fi confundată cu boala inflamatorie intestinală.
- Alte specii în afară de *C. jejuni* (de exemplu, *C. fetus*) pot cauza o boală similară sau o boală sistemică prelungită cu recăderi în absența unui focar primar la pacienții imunocompromiși.
  - Evoluția poate fi fulminantă, cu însămânțarea multor organe, cu tropism special pentru localizările vasculare.
  - Infecțiile în cursul sarcinii pot determina moartea fătului.
- Au fost observate trei aspecte ale infecției extraintestinale: (1) bacteriemie tranzitorie la o gazdă normală cu enterită (evoluția este benignă și nu necesită tratament specific; (2) bacteriemie susținută sau infecție focală la o gazdă normală și (3) bacteriemie susținută sau infecție focală la o gazdă tarată.
- Complicațiile includ: artrită reactivă (în special la persoanele cu fenotip HLA-B27) și sindromul Guillain-Barré (în care campylobacteriile se asociază cu 20-40% dintre cazuri).

### Diagnostic

Diagnosticul este confirmat prin culturi din materiile fecale, sânge sau alte specimene pe medii speciale și/sau prin tehnici selective.

### TRATAMENT

#### Infecțiile cu *Campylobacter*

- Un rol central în tratament îl deține reechilibrarea hidroelectrolitică.
- Nu se recomandă agenții antimotalitate, deoarece se asociază cu megacolonul toxic.
- Tratamentul antibiotic (eritromicină, 250 mg p.o. x 4/zi, 5-7 zile) este rezervat pentru pacienții cu febră, diaree cu sânge sau severă, persistența simptomelor > 7 zile și agravarea simptomelor. Azitromicina și fluorochinolonele reprezintă tratamente alternative, deși rezistența la aceste medicamente este în creștere.

## ■ SHIGELOZA ȘI INFECȚIILE CU *E. COLI* ENTEROHEMORAGICĂ/ PRODUCĂTOARE DE TOXINĂ SHIGA (STEC/EHEC)

### Microbiologie și epidemiologie

Germeii *Shigella* sunt bacilli Gram-negativi, imobili, subțiri înrudiți cu *E. coli*. Există patru serotipuri de *Shigella*: *S. dysenteriae* tip 1, *S. flexneri*, *S. boydii* și *S. sonnei* (care este prevalent în țările industrializate). Rezervoarele pentru *Shigella* sunt doar primarele superioare.

- Aceste bacterii se transmit pe cale fecal-orală de la persoană la persoană și, ocazional, prin vectori, cum sunt apa și alimentele.
- Capacitatea a mai puțin de 100 de microorganisme de a produce infecția explică rata înaltă de transmitere secundară casnică.
- Toxina Shiga și cele asemănătoare acesteia, produse de anumite tulpini de *E. coli* (inclusiv O157:H7), sunt factori importanți în severitatea bolii. Toxinele atacă celulele endoteliale și joacă un rol important în complicațiile microangiopatice ale infecțiilor cu *Shigella* și *E. coli* [de exemplu, sindromul hemolitic-uremic (SHU) și purpura trombotică trombocitopenică].
- O analiză a cazurilor apărute în perioada 1966-1997 a arătat o incidență de 165 de milioane de cazuri (dintre care 69% afectând copiii cu vârsta < 5 ani) cu 0,5-1,1 milioane de decese anual; probabil, aceste cifre au scăzut de atunci, dar s-au înmulțit tulpinile cu plurirezistență medicamentoasă.

### Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 1-4 zile, infecția cu *Shigella* evoluează în trei faze: diaree apoasă, dizenterie (scaune mucopurulente și sangvinolente) și faza postinfecțioasă.

- Majoritatea episoadelor se rezolvă într-o săptămână fără tratament; cu tratament, recuperarea se produce în câteva zile, fără sechele.
- Complicațiile sunt mai ales intestinale (de exemplu, megacolon toxic, perforație intestinală, prolaps rectal) sau metabolice (de exemplu, hipoglicemie, hiponatremie). Toxina Shiga produsă de *S. dysenteriae* tip 1 este corelată cu SHU (anemie hemolitică Coombs-negativă, trombocitopenie și insuficiență renală acută) în țările în curs de dezvoltare, dar este rară în țările industrializate, unde *E. coli* O157:H7 este o cauză mai frecventă.

### Diagnostic

Diagnosticul de infecție cu *Shigella* se pune direct pe baza coproculturii. Diagnosticul infecției STEC/EHEC se bazează pe screeningul coproculturilor pentru tulpinile de *E. coli* care nu fermentează sorbitolul, cu serotipare ulterioară pentru O157. Testele de detectare a toxinei Shiga sau a genelor pentru toxine sunt sensibile, specifice și rapide; astfel se detectează tulpinile de O157:H7 non-O157 STEC/EHEC și care fermentează sorbitolul.

### TRATAMENT

#### Shigeloza și infecțiile cu STEC/EHEC

- În SUA, din cauza transmisibilității prompte a microorganismului, se recomandă tratament antibiotic. Fluorochinolonele (de exemplu, ciprofloxacina 500 mg x 2/zi) sunt eficiente, ca și ceftriaxona, azitromicina și pivmecilinamul.



- Infecția cu *S. dysenteriae* trebuie tratată 5 zile, iar cea cu *Shigella non-dysenteriae* se tratează timp de 3 zile.
- La pacienții imunocompromiși, tratamentul durează 7-10 zile.
- În cazul infecțiilor STEC/EHEC, nu se administrează antibiotic, deoarece acestea cresc riscul de SHU.
- În general, rehidratarea nu este necesară; infecția cu *Shigella* determină rareori deshidratare. Dacă este necesară, rehidratarea se face pe cale orală și pacientul trebuie să primească alimente cât mai curând posibil. Utilizarea de agenți antimotilitate poate prelungi febra și poate crește riscul de SHU și megacolon toxic.

## ■ YERSINIOZA

### Microbiologie și manifestări clinice

*Y. enterocolitica* și *Y. pseudotuberculosis* sunt bacilli Gram-negativi imobili, care cauzează enterită sau enterocolită cu diaree autolimitantă, ce durează în medie 2 săptămâni, precum și adenita mezenterică (în special *Y. pseudotuberculosis*) și ileită terminală (în special *Y. enterocolitica*), ce poate mima apendicita acută. Septicemia apare la pacienții cu hepatopatie cronică, neoplasm, diabet zaharat și alte boli subiacente. Infecția a fost corelată cu artrita reactivă la pacienții HLA-pozitivi.

### Diagnostic

Coproculturile pentru *Yersinia* trebuie cerute în mod expres și necesită medii speciale.

### TRATAMENT Yersinioza

Nu se recomandă tratament antibiotic pentru diareea cauzată de *Yersinia*, măsurile de susținere fiind suficiente.

## ■ AMEBIAZA

### Microbiologie și epidemiologie

Cauzată de *Entamoeba histolytica*, amebiaza are o incidență înaltă în țările în curs de dezvoltare și la persoanele care călătoresc, imigranți recent, homosexuali și pacienții din azile în țările în curs de dezvoltare. Infecția apare în urma ingestiei de chisturi din apa, alimentele sau mâinile contaminate cu fecale. Din chisturi sunt eliberați trofozoți mobili în intestinul subțire, care produc apoi infecție la nivelul colonului. Trofozoții pot fi găsiți în fecale (în dizenteria activă) sau se pot închista. Chisturile excretate pot supraviețui câteva săptămâni într-un mediu umed.

### Manifestări clinice

Mulți pacienți purtători de specii de *Entamoeba* sunt asimptomatici, dar unii pot prezenta o colită inflamatorie la 2-6 săptămâni după ingestia chisturilor.

- Poate apărea dizenteria, cu eliminarea zilnică a 10-12 scaune mici, formate în principal din mucus și sânge. Doar 40% dintre pacienți prezintă febră.

- Colita amoebiană fulminantă – caracterizată prin diaree profuză, dureri abdominale intense, cu semne de peritonită, și febră – este mai frecventă la copiii mici, gravide și pacienți care iau glucocorticoizi.
- Abcesul hepatic este cel mai frecvent tip de infecție extraintestinală și poate apărea la câteva luni sau ani după expunerea la *E. histolytica*. Pacienții prezintă durere în hipocondrul drept, febră, revărsat pleural drept și sensibilitate hepatică; de obicei, nu au colită activă. Abcesul se poate rupe prin diafragm și poate metastaza oriunde în organism (de exemplu, plămâni, creier).

### Diagnostic

Abordarea diagnostică standard constă în examinarea microscopică a trei probe de materii fecale, adesea combinată cu teste serologice.

- Demonstrarea radiologică a cel puțin trei leziuni ocupatoare de spațiu, combinată cu teste serologice pozitive confirmă diagnosticul de abces hepatic amoebian. În acest caz, serologia are o sensibilitate de 94% și o specificitate de > 95%.

### TRATAMENT

#### Amoebiaza

- În colita amoebiană și abcesul hepatic amoebian, se recomandă tinidazol (2 g/zi p.o., 3 zile) sau metronidazol (750 mg p.o. sau i.v. x 3/zi, 5-10 zile).
  - > 90% dintre pacienți răspund clinic în 3 zile de la inițierea tratamentului.
  - Drenajul abceselor hepatice este rareori necesar. Indicațiile pentru aspirație includ: necesitatea excluderii abcesului piogen, lipsa de răspuns după 4 zile de tratament, pericol imediat de rupere a abcesului sau necesitatea prevenirii ruperii abcesului de lob stâng în pericard.
- De asemenea, pacienții cu colită sau abces hepatic trebuie să primească un agent luminal pentru a se asigura eradicarea infecției. Paromomicinul (10 mg/kgcorp x 3/zi, 5-10 zile) este agentul de elecție, iar iodoquinolul (650 mg p.o. x 3/zi, 20 de zile) este o alternativă.

### ■ INFECȚIILE CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (ICD)

#### Microbiologie și epidemiologie

*C. difficile* este un bacil Gram-pozitiv, obligatoriu anaerob, care formează spori și care produce o boală diareică frecvent nosocomială. Boala apare aproape exclusiv în asociere cu tratament antimicrobian; teoretic, toate antibioticele au un risc de ICD.

- După ce colonizează intestinul, sporii de *C. difficile* vegetează, se multiplică și secretă toxina A (o enterotoxină) și toxina B (o citotoxină, determinând diaree și colită pseudomembranoasă. Rata colonizării fecale este adesea  $\geq 20\%$  în cazul pacienților adulți spitalizați > 7 zile; prin comparație, rata este 1-3% la rezidenții dintr-o comunitate.
- Sporii pot persista în mediul spitalicesc câteva luni și pe mâinile personalului medical care nu respectă regulile de igienă.



- Rata și severitatea ICD în SUA, Canada și Europa au crescut foarte mult în ultimii zece ani. O tulpină epidemică este considerată a fi responsabilă de această creștere a incidenței; aceasta se caracterizează prin: abilitatea de a produce de 16-23 de ori mai multe toxine A și B în comparație cu tulpinile *in vitro*; prezența unei a treia toxine (toxina binară) și nivelul ridicat de rezistență la fluoroquinolone.

## MANIFESTĂRI CLINICE

Diareea este cea mai frecventă manifestare cauzată de *C. difficile*. Scaunele nu conțin aproape niciodată cantități importante de sânge și variază în consistență de la scaune moi și neformate la apoase sau mucoase, cu un miros caracteristic. Pacienții pot avea până la 20 de crampe intestinale pe zi. Modificările clinice și paraclinice includ febră, durere abdominală și leucocitoză.

- Poate să apară constipația din cauza ileusului paralic. O leucocitoză neexplicată, cu  $\geq 15\,000$  celule/ $\mu\text{L}$  impune în acest caz evaluarea promptă pentru ICD. Astfel de pacienți sunt la risc înalt de dezvoltare a complicațiilor în urma infecției cu *C. difficile*, în special megacolon toxic și sepsis.
- Diareea cu *C. difficile* reapare după tratament în aproximativ 15-30 % dintre cazuri.

## Diagnostic

Diagnosticul de ICD la un pacient cu diaree ( $\geq 3$  scaune neformate în 24 de ore, timp de  $\geq 2$  zile) se bazează pe: detectarea microorganismului, toxinele A sau B detectate în scaun sau pseudomembrane vizualizate la nivelul colonului.

- Majoritatea testelor de laborator pentru detectarea toxinelor sunt lipsite de sensibilitate. În ciuda acestui fapt, testarea mai multor probe din scaun nu este recomandată.
- Testarea pacienților asimptomatici nu este recomandată (inclusiv un test de vindecare la terminarea tratamentului).

## TRATAMENT

### Infecția cu *Clostridium difficile*

- **ICD primară:** când este posibil, se recomandă întreruperea administrării de agenți antimicrobieni care determină vindecarea în 15-23% dintre cazuri. Se recomandă inițierea rapidă a terapiei specifice.
  - Pentru infecția ușoară până la moderată, se recomandă metronidazol (500 mg la 8 ore, 10 zile), cu extinderea terapiei dacă răspunsul este lent.
  - Pentru infecția severă (de exemplu,  $\geq 15\,000$  leucocite/ $\mu\text{L}$ , nivelul creatininei serice crescut de peste 1,5 ori față de normal) medicamentul de elecție este vancomicina (125 mg x 4/zi p.o., 10-14 zile).
- **ICD recurentă:** la prima recurență, tratamentul este același ca pentru episodul inițial.
  - Pentru a doua recurență, se administrează vancomicină, a cărei doză se scade treptat (125 mg x 4/zi, 10-14 zile, apoi x 2/zi, 7 zile, apoi o dată/zi, 7 zile, apoi la 2-3 zile, 2-8 săptămâni)
  - Nu există un tratament standard pentru recurențele multiple. Strategiile de tratament includ: administrarea de vancomicină în doze care se scad treptat, administrarea de vancomicină (500 mg x 4/zi, 10 zile) cu fungi *Saccharomyces boulardii* (500 mg x 2/zi, 28 de zile),

tratament secvențial cu vancomicină (125 mg x 4/zi, 10-14 zile), urmată de rifaximină (400 mg x 2/zi, 14 zile) sau tratament cu imunoglobulinele (400 mg/kg corp).

- **ICD fulminantă:** tratamentul este complicat de dificultatea de a furniza, la nivelul intestinului, antibiotice orale în prezența ileusului. Vancomicina (administrată pe sondă nazogastrică sau prin clismă de retenție) plus metronidazol intravenos au fost utilizate cu succes variabil, ca și tigeclina i.v. Colectomia poate fi metoda salvatoare atunci când nu există răspuns la tratamentul medical.

Pentru mai multe informații, vezi LaRocque R. C., Ryan E. T., Calderwood S. B.: Acute Infectious Diarrheal Diseases and Bacterial Food Poisoning, cap. 128, p. 1084; Gerding D. N., Johnson S.: *Clostridium difficile* Infection, Including Pseudomembranous Colitis, cap. 129, p. 1091; Russo T. A., Johnson J. R.: Diseases Caused by Gram-Negative Enteric Bacilli, cap. 149, p. 1246; Pegues D. A., Miller S. I.: Salmonellosis, cap. 153, p. 1274; Sansonetti P., Bergounioux J.: Shigellosis, cap. 154, p. 1281; Blaser M. J.: Infections Due to *Campylobacter* and Related Organisms, cap. 155, p. 1286; Waldor M. K., Ryan E. T.: Cholera and Other Vibrios, cap. 156, p. 1289; Prentice M. B.: Plague and Other *Yersinia* Infections, cap. 159, p. 1305; Parashar U. D., Glass R. I.: Viral Gastroenteritis, cap. 190, p. 1588; Stanley S. L. Jr: Amebiasis and Infection With Free-Living Amebas, cap. 209, p. 1683; și Weller P. F.: Protozoal Intestinal Infections and Trichomoniasis, cap. 215, p. 1729, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 92

### Bolile cu transmitere sexuală și ale tractului reproducător

#### PRINCIPII GENERALE

- Majoritatea adulților dobândesc cel puțin o boală cu transmitere sexuală (BTS).
- Rata de răspândire a oricărei BTS în populație depinde de trei factori: frecvența expunerii sexuale a persoanelor susceptibile la populația infectată; eficiența transmiterii per expunere și durata infectivității persoanelor infectate.
- Îngrijirea și tratamentul BTS încep cu evaluarea riscului și continuă cu evaluarea clinică, testare sau screening diagnostic, tratament bazat pe sindromul care să acopere cauzele cele mai probabile, profilaxie și control. Cei „4 C” ai controlului sunt: urmărirea contactilor, asigurarea complianței la tratament și consilierea asupra reducerii riscului, incluzând promovarea folosirii prezervativelor.



## ■ URETRITA LA BĂRBAȚI

### Microbiologie și epidemiologie

Majoritatea cazurilor sunt cauzate fie de *Neisseria gonorrhoeae*, fie de *Chlamydia trachomatis*. Mai pot fi implicate și alte microorganisme: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* sau virusul herpes simplex (HSV). *Chlamydia* determină aproximativ 30-40% dintre cazurile de uretrite negonococice (UNG). *M. genitalium* este cauza probabilă în UNG *Chlamydia*-negative.

### Manifestări clinice

Uretrita la bărbați determină secreție uretrală, disurie sau ambele, fără micțiuni imperioase.

### Diagnostic

Pacienții prezintă secreție uretrală mucopurulentă, care se obține de obicei prin manevre de „stoarcere” a uretrei; alternative, diagnosticul poate fi confirmat prin examinarea frotiului colorat Gram din exsudatul uretral care conține 5 sau mai multe neutrofile pe câmp 1 000x.

- Alternativ, poate fi examinat sedimentul centrifugat al primilor 20-30 mL de urină evacuată.
- *Neisseria gonorrhoeae* poate fi prezumtiv identificată prin demonstrarea existenței diplococilor Gram-negativi intracelulari în frotiul colorat Gram.
- Probe din prima urină eliminată de dimineată este utilizată pentru testele „multiplex” de amplificare a acidului nucleic (NAAT) pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*.

### TRATAMENT

#### Uretrita la bărbați

- Tratamentul este instituit rapid, în timp ce se așteaptă rezultatele testelor.
  - În afară de cazul când aceste boli au fost excluse, tratați gonoreea cu o singură doză de ceftriaxonă (250 mg i.m.), cefpodoxim (400 mg p.o.) sau cefixim (400 mg p.o.) și *Chlamydia* cu azitromicină (1 g p.o. o singură doză) sau doxiciclină (100 mg x 2/zi, 7 zile); azitromicina este mai activă pe *M. genitalium*.
  - Partenerii sexuali ai cazului index trebuie să primească același tratament.
- Pentru simptome recurente: în cazul reexpunerii, se tratează din nou pacientul și partenerul. Dacă nu a existat reexpunere, se ia în considerare infecția cu *T. vaginalis* (se efectuează culturi, NAAT sau examinarea primei urini de dimineată) sau *M. genitalium* sau *Ureaplasma* rezistente la doxiciclină. Tratamentul constă în administrarea de metronidazol, azitromicină (1 g p.o. o dată) sau ambele.

## ■ EPIDIDIMITA

### Microbiologie

În cazul bărbaților activi sexual, cu vârsta < 35 de ani, epididimita este cauzată de *C. trachomatis* și, mult mai rar, de *N. gonorrhoeae*.

- În cazul bărbaților în vârstă sau la cei supuși intervențiilor instrumentale pe tractul urinar, sunt mai frecvenți agenții patogeni urinari.
- La bărbații care au fost parteneri activi în timpul contactului sexual anal, enterobacteriaceele sunt cauza epididimitei.

## Manifestări clinice

Epididimita acută, care este aproape întotdeauna unilaterală, produce durere, tumefacție și sensibilitate a epididimului, cu sau fără simptome și semne de uretrită. Epididimita trebuie diferențiată de torsiunea de testicul, tumoră sau traumatism. Dacă simptomele persistă după tratament, trebuie luată în considerare o tumoră testiculară sau boală granulomatoasă cronică (de exemplu, tuberculoza).

### TRATAMENT Epididimita

- Pentru epididimita cauzată de *C. trachomatis* și *N. gonorrhoeae*, tratamentul se face cu ceftriaxonă (250 mg i.m. o dată) urmată de doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, 10 zile)
- Fluorochinolonele nu se mai recomandă din cauza rezistenței crescute a *N. gonorrhoeae*.

## ■ URETRITA (SINDROMUL URETRAL) LA FEMEI

### Microbiologie și manifestări clinice

*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* și, ocazional, HSV cauzează uretrita simptomatică – cunoscută ca sindrom uretral la femei – caracterizat prin disurie „internă” (de obicei, fără micțiuni imperioase sau frecvente), piurie și cu *Escherichia coli* sau alți uropatogeni prezenți în număr mai mic de  $10^3$ /mL de urină.

### Diagnostic

Pentru diagnostic, se efectuează teste specifice pentru detectarea *C. trachomatis* și a *N. gonorrhoeae* (de exemplu, NAAT în primii 10 mL de urină eliminați dimineața).

### TRATAMENT Uretrita (sindromul uretral) la femei

Vezi „Uretrita la bărbați”, mai sus.

## ■ INFECȚIILE VULVOVAGINALE

### Microbiologie

O varietate de microorganisme se asociază cu infecțiile vulvovaginale, incluzând: *C. trachomatis* și *N. gonorrhoeae* (în special când produc cervicită), *T. vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* și HSV.

### Manifestări clinice

Infecțiile vulvovaginale cuprind a largă serie de afecțiuni, fiecare având simptome specifice diferite.

- Declararea nesolicitată a unei secreții vaginale anormale sugerează tricomoniaza sau vaginoza bacteriană (VB).
  - Tricomoniaza se caracterizează prin iritație vulvară și scurgere vaginală profuză, galbenă sau albă, omogenă, cu un pH tipic  $\geq 5$ .
  - VB se caracterizează prin miros vaginal neplăcut și o secreție albă, în cantitate ușor sau moderat crescută, omogenă și care acoperă uniform mucoasa vaginală; are un pH tipic  $> 4,5$ .
  - Tricomoniaza vaginală și VB apărute în perioada timpurie a sarcinii sunt factori de risc pentru naștere prematură.



- Afecțiunile vulvare (herpesul genital sau candidoza vulvovaginală) pot cauza prurit vulvar, senzație de arsură, iritație sau leziuni, ca și disurie „externă” (contactul urinei cu vulva inflamată sau leziunile epitelului vulvar) sau dispareunie vulvară.

### Diagnostic

Evaluarea simptomelor vulvovaginale includ o examinare pelviană (inclusiv cu un specul) și teste simple de diagnostic rapid.

- Se examinează secreția vaginală anormală pentru pH; eliminarea unui miros de pește după combinarea cu KOH 10% (VB); evidențierea la examenul microscopic a tricomonelor mobile și/sau a celulelor-cheie pentru VB (celele epiteliale vaginale acoperite cu microorganisme cocobacilare) în preparatul obținut prin amestecarea secrețiilor vaginale cu o soluție salină; sau a hifelor sau a pseudohifelor în preparatul cu KOH 10% (candidoza vaginală).
- Testul ADN (testul Affirm) poate detecta *T. vaginalis*, *C. albicans* și creșterea concentrației vaginale de *G. vaginalis*.

### TRATAMENT

#### Infecțiile vulvovaginale

- **Candidoza vulvovaginală:** se recomandă Miconazol (un singur supozitor vaginal de 1200 mg), clotrimazol (2 tablete de 100 mg zilnic, 3 zile) sau fluconazol (150 mg p.o. doză unică).
- **Tricomoniaza:** sunt eficiente metronidazolul (2 g p.o. în doză unică) sau tinidazolul. Tratamentul partenerilor sexuali cu aceeași schemă reprezintă standardul îngrijirii.
- **VB:** metronidazolul (500 mg p.o. x 2/zi, 7 zile sau clindamicină cremă 2% (un applicator vaginal în fiecare seară, 7 zile) sunt eficiente, dar pot apărea recurențe în cazul ambelor medicamente.

### ■ CERVICITA MUCOPURULENTĂ

#### Microbiologie

*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* și *M. genitalium* sunt principalii agenți patogeni implicați în etiologia acestei afecțiuni. De notat că NAAT pentru aceste microorganisme, pentru HSV și *T. vaginalis* au fost negative în aproape jumătate dintre cazuri.

#### Manifestări clinice

Cervicita mucopurulentă este considerată „partenerul tăcut” al uretritei la bărbați și apare prin inflamarea epitelului columnar și a stratului subepitelial al endocolului uterin.

#### Diagnostic

O secreție mucopurulentă de culoare galbenă prelevată din ostiumul cervical, care conține  $\geq 20$  de polimorfonucleare pe câmp microscopic 1000x la colorația Gram a mucusului cervical, indică endocervicita. Prezența diplococilor Gram-negativi intracelulari la colorația Gram a mucusului cervical este specific pentru gonoree; astfel, NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis* este aproape întotdeauna indicat.

**TRATAMENT**      **Cervicita mucopurulentă**

Vezi „Uretrita la bărbați”, mai sus.

**■ BOALA INFLAMATORIE PELVIANĂ****Microbiologie**

Microorganismele cel mai frecvent implicate în apariția bolii inflamatorii pelviene (BIP) – care rezultă din ascensionarea infecției de la colul uterin sau vagin la endometru și/sau trompele uterine – includ: germenii care produc endocervicita (de exemplu, *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*); alte microorganisme (de exemplu, *M. genitalium*, specii de *Prevotella*, peptostreptococi, *E. coli*, *Haemophilus influenza* și streptococci de grup B) determină 25-33% dintre cazuri.

**Epidemiologie**

În anul 2008, au fost înregistrate în SUA 104 000 vizite la cabinetul medical pentru BIP; anual sunt aproximativ 70 000-100 000 de internări în spital cu acest diagnostic.

- Factorii de risc pentru BIP sunt: cervicita, VB, antecedente de salpingită sau spălături vaginale recente, menstruație recentă și inserție recentă a unui dispozitiv contraceptiv intrauterin.
- Anticoncepționalele orale scad riscul de BIP.

**Manifestări clinice**

Acestea depind de gradul de extindere a infecției.

- **Endometrită:** pacientele prezintă dureri abdominale pe linia median și sângerare vaginală anormală. Sensibilitatea în cadranul abdominal inferior, anxială sau cervicală la mișcare sau de rebound este mai puțin severă în cazul endometritei comparativ cu salpingita.
- **Salpingită:** simptomele evoluează de la cervicita mucopurulentă la endometrită și apoi durere în abdomenul inferior bilateral și pelviană cauzată de salpingită. Dacă apare peritonita, pacienta prezintă greață, vărsături și agravarea sensibilității abdominal.
- **Perihepatită** (sindromul Fitz-Hugh-Curtis): 3-10% dintre paciente prezintă durere abdominală superioară de tip pleuritic și sensibilitate în hipocondrul drept din cauza inflamației perihepatice. Majoritatea cazurilor sunt determinate de salpingita chlamidiană.
- **Periapendicită:** aproximativ 5% dintre paciente pot prezenta serozită apendiculară fără implicarea mucoasei intestinale ca rezultat al salpingitei gonococice sau chlamidiene.

**Diagnostic**

Examinarea cu speculul arată cervicita mucopurulentă la majoritatea pacienților cu BIP gonococică sau chlamidiană; de asemenea, apar sensibilitate la mișcarea colului, durere la nivelul fundului uterin și/sau al anexelor. Frotiurile de mucus endocervical trebuie examinate prin NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*.



- Tratamentul empiric pentru BIP trebuie inițiat la femeile tinere active sexual sau la alte femei cu risc pentru BIP și care prezintă dureri pelviene sau în abdomenul inferior fără altă explicație, ca și sensibilitate la deplasarea colului, uterină sau anexială.
- Stabilizarea trebuie luată în considerare când: (1) diagnosticul este nesigur și caracterul de urgență chirurgicală nu poate fi exclus; (2) pacienta este gravidă; (3) se suspicionează un abces pelvian; (4) gravitatea bolii exclude tratamentul în ambulator; (5) pacienta are infecție cu HIV; (6) pacienta nu poate urma sau tolera tratamentul în ambulator; sau (7) pacienta nu a răspuns la tratamentul în ambulator.
- *Schema de tratament în ambulator*: se recomandă: ceftriaxonă (250 mg i.m., în doză unică) *plus* doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, 14 zile), *plus* metronidazol (500 mg p.o. x 2/zi, 14 zile). Pacientele tratate în ambulator trebuie evaluate clinic într-un interval de 72 de ore.
- *Scheme pentru administrare parenterală*: tratamentul parenteral cu schemele următoare trebuie administrate pentru  $\geq 48$  de ore după ameliorarea clinică a simptomelor. O schemă de tratament de 14 zile trebuie completată cu doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi); dacă se administrează schema cu clindamicină, tratamentul oral trebuie făcut tot cu clindamicină (450 mg p.o. zilnic).
  - Cefotetan (2 g i.v. la 12 ore) sau cefoxitin (2 g i.v. la 6 ore) plus doxiciclină (100 mg i.v./p.o. la 12 ore).
  - Clindamicină (900 mg i.v. la 8 ore) plus gentamicină (doză de încărcare 2 mg/kgcorp i.v./i.m. urmată de 1,5 mg/kgcorp la 8 ore).
- Partenerii de sex masculin trebuie evaluați și tratați empiric pentru gonoree și infecție chlamidiană.

### Prognostic

Sechelele tardive includ: infertilitatea (11% după un singur episod de BIP, 23% după două episoade și 54% după trei sau mai multe); sarcina ectopică (riscul poate crește de șapte ori după BIP); durere cronică pelviană și salpingită recurentă.

### LEZIUNILE ULCERATIVE ALE ORGANELOR GENITALE

Etiologiile cele mai frecvente în SUA sunt: herpesul genital, sifilisul și șancrul moale. Vezi **Tabelul 92-1** și secțiunile despre patogeni individuali pentru manifestări clinice specifice. La pacienții cu ulceratii genitale persistente care nu se rezolvă cu terapia antimicrobiană bazată pe sindrom, se recomandă o evaluare pentru infecția cu HIV, dacă nu au făcut acest test anterior. Tratamentul imediat (înainte ca toate rezultatele testelor să fie obținute) este necesar uneori pentru a îmbunătăți răspunsul, a reduce transmiterea și atunci când se crede că pacientul ar putea să nu revină la control.

### RECTITA, RECTOCOLITA, ENTEROCOLITA ȘI ENTERITA

#### Microbiologie și epidemiologie

Dobândirea infecției cu HSV, *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis* [inclusiv tulpini care produc limfogranulomatoza veneriană (LGV)] în timpul unui raport sexual

**TABELUL 92-1 CARACTERISTICI CLINICE ALE ULCERAȚIILOR GENITALE**

Caracteristică	Sifilis	Herpes	Șancru moale	Linfogranulomatoză veneriană	Donovanoză
Perioadă de incubație	9-90 de zile	2-7 zile	1-14 zile	3 zile-6 săptămâni	1-4 săptămâni (până la 6 săptămâni)
Leziune primară precoce	Papulă	Veziculă	Pustulă	Papulă, veziculă, pustulă	Papulă
Număr de leziuni	De obicei, o leziune	Multiple	De obicei, multiple, se pot uni	De obicei, o leziune, adesea nedectate, în pofida limfadenopatiei	Variabile
Diametru	5-15 mm	1-2 mm	Variabil	2-10 mm	Variabil
Margini	Bine demarcate, ridicate, rotunde sau ovale	Eritematoase	Nedeterminate, zdrențuite, neregulate	Ridicate, rotunde sau ovale	Ridicate, neregulate
Profundime	Superficial sau profund	Superficial	Excavat	Superficial sau profund	Ridicată
Bază	Netedă, nepurulentă, relative nevasculară	Seroasă, eritematoasă, nevasculară	Purulentă, sângerea-ză ușor	Variabilă, nevasculară	Roșie și catifelată, sângerează ușor
Indurație	Fermă	Absentă	Moale	Uneori fermă	Fermă
Durere	Neobișnuită	Frecvent sensibilă	De obicei, foarte sensibilă	Variabilă	Neobișnuită
Limfadenopatie	Fermă, nedureroasă, bilaterală	Fermă, dureroasă, frecvent bilaterală la episodul inițial	Dureroasă, poate supura, închistată, de obicei unilaterală	Dureroasă, poate supura, închistată, de obicei unilaterală	Absent; pseudobubone

Sursă: după R. M. Ballard, în K. K. Holmes și colab. (ed.): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.



anorectal receptiv determină cele mai multe cazuri de rectită infecțioasă la femei și la bărbații homosexuali. Rectita dobândită prin contact sexual este mai probabil cauzată de specii de *Campylobacter* și de *Shigella*. La bărbații homosexuali neinfecțați cu HIV, enterita este frecvent cauzată de *Giardia lamblia*.

### Manifestări clinice

Durerea anorectală și scurgeri rectale mucopurulente și sangvinolente sugerează rectita sau rectocolita. Rectita produce tenesme și constipație, iar rectocolita și enterita determină mai degrabă diaree.

- Rectita HSV și rectocolita LGV pot determina dureri severe, febră și manifestări sistemice.
- Radiculopatia de nerv sacral, cu retenție urinară sau disfuncție de sfincter anal, se asociază cu infecția primară cu HSV.

### Diagnostic

Pentru diagnostic, este necesară anuscopia cu scopul de a examina mucoasa rectală și scurgerile rectale, ca și de a obține probe pentru testare.

#### TRATAMENT

Rectita, rectocolita, enterocolita și enterita

- Până la obținerea rezultatelor testelor, se face tratament preventiv pentru gonoree și infecție chlamidiană cu ceftriaxonă (125 mg i.m. în doză unică) urmată de doxiciclină (100 mg x 2/zi, 7 zile); tratamentul pentru sifilis sau herpes trebuie administrat așa cum este recomandat.

### AGENȚI PATOGENI INDIVIDUALI

#### ■ GONOREEA

#### Microbiologie

*Neisseria gonorrhoeae*, agentul etiologic al gonoreei, este un microorganism Gram-negativ, imobil, nesporulat, care crește solitar sau în perechi (diplococi).

#### Epidemiologie

Cele aproximativ 299 000 de cazuri raportate în SUA în anul 2010 reprezintă probabil jumătate dintre numărul total de cazuri – această discrepanță rezultând din raportarea redusă, autoadministrarea tratamentului și administrarea unui tratament nespecific fără un diagnostic susținut de analizele de laborator.

- 40% dintre cazurile de gonoree în Statele Unite se întâlnesc în rândul femeilor cu vârste cuprinse între 15 și 19 ani și al bărbaților cu vârste cuprinse între 20 și 24 de ani.
- Gonoreea se transmite mai degrabă de la bărbați la femei decât de la femei la bărbați. Rata de transmitere a bolii de la un bărbat infectat la o femeie în timpul unui singur contact sexual neprotejat este de aproximativ 40-60%. Aproape două treimi dintre toți bărbații infectați sunt asimptomatici.
- Rezistența gonococilor la agenții antimicrobieni este larg răspândită. Penicilina, ampicilina și tetraciclina deja nu mai sunt antibiotice pe care să se bazeze tratamentul gonoreei, iar fluorochinolonele nu mai sunt recomandate de rutină pentru tratamentul acestei boli.

### Manifestări clinice

Cu excepția bolii diseminate, localizarea infecției reprezintă în mod tipic zona implicată în contactul sexual.

- *Uretrita și cervicita* au o perioadă de incubație de 2-7 zile și, respectiv, 10 zile. Vezi mai sus pentru detalii.
- *Gonoreea anorectală* determină rectita acută la femei (din cauza extinderii exsudatului cervical până la nivelul rectului) și la homosexuali.
- *Gonoreea faringiană* este de regulă ușoară sau asimptomatică, calea de infectare fiind reprezentată de expunerea sexuală orală-genitală (în mod tipic, felația). Infecția la nivelul faringelui coexistă aproape întotdeauna cu infecția genitală, este autolimitantă și rareori se transmite la contactii sexuali.
- *Gonoreea oculară* la un adult de regulă apare ca urmare a autoinoculării de la nivel genital și se poate manifesta prin edematierea marcată a pleoapei, hiperemie severă și chemozis, precum și printr-o secreție purulentă profuză.
- *Gonoreea la femeile însărcinate* poate avea consecințe grave atât pentru mamă, cât și pentru copil.
  - Salpingita și boala inflamatorie pelviană se asociază cu un risc crescut de pierdere a sarcinii.
  - Ruptura prematură a membranelor amniotice, nașterea prematură, corioamniotita, omfalita (infecția bontului ombilical) și sepsisul nou-născutului sunt complicații obișnuite ale infecției gonococice materne în al treilea trimestru de sarcină.
  - Cea mai comună formă de gonoree la nou-născuți este oftalmia nou-născutului, care se previne cu un agent profilactic (de exemplu, unguente oftalmologice conținând eritromicină sau tetraciclină), dar tratamentul necesită antibioterapie sistemică.
- *Artrita gonococică* apare secundar bacteriemiei gonococice. Diseminarea microorganismului are două stadii: bacteremic (relativ neobișnuit) și stadiul de artrită supurativă, care implică una sau două articulații (de obicei, genunchiul, articulația pumnului, glezna sau cotul), cu tenosinovită și leziuni cutanate. Menstruația și deficitul de complement, în special componentele implicate în asamblarea complexului de atac al membranei (de la C5 până la C9) reprezintă un factor de risc pentru diseminarea infecției gonococice.

### Diagnostic

Diagnosticul infecției gonococice se poate obține prin NAAT, culturi și examenul microscopic (pentru diplococii intracelulari) al exsudatelor uretrale. Sensibilitatea unei singure culturi endocervicale este de aproximativ 80-90%.

### TRATAMENT      Gonoreea

Vezi Tabelul 92-2.

## ■ INFECȚIA CU *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

### Microbiologie

*C. trachomatis* este o bacterie obligat intracelulară care este divizată în doi taxoni biologici: trahomul și LGV. Biovarul trachoma cauzează trahomul ocular și infecțiile oculare, iar biovarul LGV determină limfogranulomatoza veneriană.

### Epidemiologie

OMS estimează că pe glob apar în fiecare an > 89 de milioane de cazuri noi de infecții chlamidiene. Cele 2-3 milioane de cazuri de infecții cu *Chlamydia* care apar anual în SUA fac din această infecție cea mai frecvent raportată boală infecțioasă.



**TABELUL 92-2 TRATAMENTUL PENTRU INFECȚIILE GONOCOCICE:  
RECOMANDĂRILE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND  
PREVENTION, 2010**

Diagnostic	Tratament de elecție <sup>a</sup>
Infecție gonococică necomplicată a colului uterin, a uretrei, a faringelui <sup>b</sup> sau rectală	Ceftriaxonă (250 mg i.m., doză unică) <i>sau</i> Cefixim (400 mg p.o., doză unică) <i>plus</i> tratament pentru <i>Chlamydia</i> dacă nu a fost exclusă infecția chlamidiană: Azitromicină (1 g p.o., doză unică) <i>sau</i> Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, pentru 7 zile)
Tratament de elecție	Ceftizoxim (500 mg i.m., doză unică) <i>sau</i> Cefotaxim (500 mg i.m., doză unică) <i>sau</i> Spectinomycină (2 g i.m., doză unică) <sup>c,d</sup> <i>sau</i> Cefotetan (2 g i.m., doză unică) plus probenecid (1 g p.o., doză unică) <sup>c</sup> <i>sau</i> Cefoxitin (2 g i.m., doză unică) plus probenecid (1 g p.o., doză unică) <sup>c</sup>
Scheme alternative	Vezi textul și <a href="#">Cap. 130</a> , în HPIM-18 Vezi textul și <a href="#">Cap. 130</a> , în HPIM-18 Ceftriaxonă (1 g i.m., doză unică) <sup>e</sup> Ceftriaxonă (25-50 mg/kgcorp i.v., doză unică; nu se depășesc 125 mg)
Epididimită	
Boală inflamatorie pelviană	
Conjunctivita gonococică la adult	
Oftalmia neonatală <sup>f</sup>	
Infecție gonococică diseminată <sup>g</sup>	
Tratament inițial <sup>h</sup>	
Pacient tolerant la antibiotice β-lactamice	Ceftriaxonă (1 g i.m., la 24 de ore; în funcție de recomandare) <i>sau</i> Cefotaxim (1 g i.v., la 8 ore) <i>sau</i> Ceftizoxim (1 g i.v., la 8 ore)

**TABELUL 92-2 TRATAMENTUL PENTRU INFECȚIILE GONOCOCICE:  
RECOMANDĂRILE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND  
PREVENTION, 2010 (CONTINUARE)**

Diagnostic	Tratament de elecție <sup>a</sup>
Pacient alergic la antibiotice β-lactamice	Spectinomycină (2 g i.m., la 12 ore) <sup>d</sup>
Tratament de întreținere	Cefixim (400 mg x 2/zi, p.o.)
Meningită sau endocardită	Ceftriaxonă (1-2 g i.v., la 12 de ore) <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Eșecul real al tratamentului în cazul schemelor recomandate este rar întâlnit; în acest caz, pacientul trebuie evaluat prompt pentru reinfecție sau se ia în considerare un alt diagnostic.

<sup>b</sup> Ceftriaxona este singurul antibiotic recomandat pentru tratamentul infecției faringiene.

<sup>c</sup> Spectinomicina, cefotetanul și cefotixinul, care sunt medicamente alternative, nu sunt disponibile în prezent în SUA.

<sup>d</sup> Spectinomicina poate fi inefficientă în tratamentul faringitei gonoreice.

<sup>e</sup> Plus lavajul cu ser fiziologic al ochiului infectat (o dată).

<sup>f</sup> Schemele profilactice sunt discutate în text.

<sup>g</sup> Se recomandă internarea în spital dacă diagnosticul nu este sigur, dacă pacientul are o artrită francă, cu lichid sau nu este compliant la tratament.

<sup>h</sup> Toate schemele inițiale trebuie continuate 24-48 de ore după apariția ameliorării clinice, după care se poate schimba medicamentul cu unul de întreținere până la completarea unei săptămâni de tratament antibiotic. Trebuie administrat tratamentul infecției cu *Chlamydia* (ca mai sus) dacă această afecțiune nu a fost exclusă. Fluorochinolonele reprezintă o opțiune dacă poate fi demonstrată prin cultură sensibilitatea antimicrobiană.

<sup>i</sup> Se recomandă internarea în spital pentru a exclude suspiciunea de meningită sau endocardită. Tratamentul trebuie administrat în spital. Durata tratamentului este de 10-14 zile pentru meningită și de cel puțin patru săptămâni pentru endocardită.

## Manifestări clinice

Între cei cu infecție chlamidiană genitală, 80-90% dintre femei și > 50% dintre bărbați sunt asimptomatici; alți pacienți prezintă doar infecții ușoare.

- Uretrita, epididimita, cervicita, salpingita, BIP și rectita au fost discutate mai sus.
- Artrita reactivă (conjunctivită, uretrită sau cervicită, artrită și leziuni musculocutanate) apare în 1-2% dintre cazurile de UNG, dintre care multe sunt produse de *C. trachomatis*. Peste 80% dintre pacienți au fenotip HLA-B27.
- LGV este o BTS invazivă, sistemică care – la persoanele heterosexuale – se manifestă cel mai frecvent prin limfadenopatie inghinală dureroasă ce debutează la 2-6 săptămâni după presupusa expunere. Periadenita progresivă duce la apariția de ganglioni limfatici fluctuenți, supurativi carecu dezvoltarea de fistule de drenaj multiple. Rezoluția spontană se produce după câteva luni. Vezi Tabelul 92-1 pentru alte detalii clinice.

## Diagnostic

Testul diagnosticului de elecție este NAAT din probele vaginale sau cervicale. Testele serologice pot fi utile în diagnosticul LGV și al pneumoniei neonatal cauzată de *C. trachomatis*, dar nu și în diagnosticul infecțiilor urogenitale necomplicate.



**TRATAMENT****Infecția cu *Chlamydia Trachomatis***

- Vezi „Sindroame specifice”, mai sus.
- LGV trebuie tratată cu doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi) sau eritromicină bază (500 mg p.o., zilnic), cel puțin 3 săptămâni.

**■ INFECȚIILE CU MICOPLASME****Microbiologie și epidemiologie**

Micoplasmele sunt cele mai mici microorganisme cunoscute care trăiesc liber și care nu au perete celular. *M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma parvum* și *U. urealyticum* cauzează boli ale tractului urogenital. Aceste microorganisme sunt prezente în mod obișnuit în vaginul femeilor asimptomatice.

**Manifestări clinice**

Ureaplasma este o cauză comună de UNG *Chlamydia*-negative. *M. hominis* și *M. genitalium* se asociază cu BIP; *M. hominis* este implicată în 5-10% dintre cazurile de febră postpartum și postavort.

**Diagnostic**

PCR este cel mai frecvent folosită pentru detectarea micoplasmelor urogenitale; cultivarea este posibilă, dar se face în special în laboratoare de referință. Testarea serologică nu este utilă.

**TRATAMENT****Infecțiile cu micoplasme**

Recomandările de tratament pentru UNG și BIP enumerate mai sus sunt adecvate pentru infecțiile genitale cu micoplasme.

**■ SIFILISUL****Microbiologie și epidemiologie**

*Treponema pallidum*, subspeciile *pallidum* – cauza sifilisului – este un microorganism subțire, în formă de spirală, având o citoplasmă înconjurată de o membrană citoplasmatică trilaminară. Omul este singura gazdă naturală, iar microorganismul nu poate fi cultivat *in vitro*.

- Aproape toate cazurile sunt contractate prin contact sexual, din cauza unor leziuni infectante (șancru, leziunea mucoasei, erupția cutanată, condiloame late); modalitățile mai rare de transmitere includ: contactul personal non-sexual, transfuzia de sânge, infecția *in utero* și transplantul de organe.
- În toată lumea, sunt raportate anual aproximativ 12 milioane de cazuri noi de sifilis.
  - În anul 2000, au fost raportate în SUA 31 575 de cazuri.
  - Cazurile raportate de sifilis primar și secundar combinate (care indică cel mai bine activitatea bolii) au crescut de la < 6 000, în anul 2000, la 13 500 în 2008, afectând în primul rând bărbații homosexuali, mulți dintre ei fiind infectați cu HIV.
- O treime până la jumătate dintre indivizii care sunt parteneri sexuali ai persoanelor cu sifilis infecțios devin infectați – ceea ce subliniază importanța tratării tuturor partenerilor sexuali recent expuși.

## Patogeneză

*T. pallidum* penetrează mucoasele intacte sau abraziunile microscopic cutanate și, în câteva ore, intră în sânge și în limfatice pentru a produce infecție sistemică și focare metastatice. Leziunea primară (șancrul) apare la locul inoculării, persistă 4-6 săptămâni și apoi se vindecă spontan. Manifestările generale parenchimotoase, sistemice și mucocutanate ale sifilisului secundar apar de obicei în 6-8 săptămâni după vindecarea șancrului, deși titrul de anticorpi este înalt și cedează în 2-6 săptămâni. După o perioadă de latență, o treime dintre pacienții netratați dezvoltă sifilis terțiar (goma sifilitică, boala cardiovasculară, boala neurologică).

## Manifestări clinice

Sifilisul evoluează în trei faze, fiecare având manifestări clinice distincte.

- **Sifilisul primar:** un șancru la locul inoculării (penis, rect sau canal anal, cavitate bucală, col uterin, labii) este caracteristic, dar uneori poate evolua nedagnosticat. Vezi Tabelul 92-1 pentru detalii clinice. Adenopatia regională poate persista mult după ce șancrul s-a vindecat.
- **Sifilisul secundar:** manifestările stadiului secundar sunt variabile, dar includ de obicei leziuni mucocutanate și limfadenopatie generalizată, nedureroasă.
  - Leziunile cutanate pot fi discrete, dar adesea sunt macule de culoare roșu palid sau roz, nepruriginoase, distribuite pe trunchi și extremități, inclusiv pe palme și tălpi.
  - În zonele umede, cu pliuri, papulele se măresc, se erodează și determină leziuni mari, extrem de infectante, numite *condiloame late*.
  - Pot apărea și eroziuni mucoase superficiale („plăci mucoase”) și simptome constituționale (de exemplu, durere în gât, febră, stare de rău).
  - Manifestările mai puțin frecvente includ: hepatita, nefropatia, artrita și modificări oculare (de exemplu, nevrită optică, uveită anterioară, irită).
- **Sifilisul latent:** absența manifestărilor clinice cu teste serologice pozitive pentru sifilis indică sifilisul latent. *Sifilisul latent timpuriu* cuprinde primul an de după infecție, în timp ce *sifilisul latent tardiv* începe la un an sau mai mult după infecție.
- **Sifilisul terțiar:** formele clasice de sifilis terțiar sunt: neurosifilisul, sifilisul cardiovascular și goma.
  - *Neurosifilisul* reprezintă evoluția afectării din perioada invaziei timpurii cu boală asimptomatică ce poate progresa la pareză generală și tabes dorsalis. Neurosifilisul simptomatic are trei categorii clinice majore, toate rare în prezent (cu excepția pacienților infectați cu HIV). Sifilisul meningeal se caracterizează prin cefalee, greață, vărsături, redoarea cefei, afectarea nervilor cranieni, convulsii și modificări ale statusului mintal, de obicei în primul an după infecție. *Sifilisul meningovascular* apare la maximum 10 ani după infectare cu un prodrom encefalitic subacut, urmat de un sindrom vascular gradat progresiv. Implicarea *parenchimotoasă* se manifestă ca pareză generală după 20 de ani de la infecție și tabes dorsalis la 25-30 de ani. Manifestările parezei generale includ: modificări de personalitate, afect, reflexe (hiperactive), ochi (pupilele Argyll Robertson, care reacționează la acomodare, dar nu la lumină), senzoriale (iluzii, deliruri, halucinații), intelect (scăderea memoriei recente și a orientării, a judecății, a conștiinței de sine) și vorbire. Tabes dorsalis reprezintă demielinizarea



coloanelor posterioare, a rădăcinilor dorsale și a ganglionilor rădăcinilor dorsale, simptomele incluzând mersul ataxic cu bază largă de susținere și stepaj, parestezii, tulburări ale vezicii urinare, impotență, areflexie și pierderea senzației posturale, a durerii profunde și a sensibilității termice.

- *Sifilisul cardiovascular* apare la aproximativ 10% pacienții netratați după 10-40 de ani de la infecție. Endarterita obliterantă la nivelul vasa vasorum, care asigură vascularizarea vaselor mari, duce la aortită, insuficiență aortică, anevrism secular sau stenoza ostiumului coronar.
- *Gomele* sunt de obicei leziuni solitare care constau în inflamația granulomatoasă cu necroză centrală. Zonele cel mai frecvent implicate sunt pielea și oasele. Cu toate acestea, poate fi implicat orice organ (inclusiv creierul).
- *Sifilisul congenital* poate fi transmis de la mamă la făt în orice stadiu al sarcinii, dar leziunile de sifilis congenital se dezvoltă din luna a patra de gestație. Toate gravidele ar trebui testate pentru sifilis în prima parte a sarcinii.

### Diagnostic

Testele serologice – atât treponemice, cât și netreponemice – reprezintă cheia diagnosticului; de asemenea, pot fi utilizate modificările titrurilor anticorpilor pentru monitorizarea răspunsului la terapie.

- Testele serologice netreponemice, care măsoară anticorpii IgG și IgM contra complexului antigenic cardiolipin-lecitin-colesterolic [de exemplu, RPR (Rapid Plasma Reagin) și VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)], sunt recomandate pentru screening sau pentru cuantificarea titrului de anticorpi serici. După tratamentul sifilisului timpuriu, o scădere persistentă a titrului de patru ori sau mai mare oferă o dovadă esențială a unui răspuns adecvat la terapie.
- Testele treponemice, care includ: testul de hemaglutinare (de exemplu, testul Serodia TP-PA) și testul de absorbție a anticorpilor treponemici fluorescenți (FTA-ABS), sunt utilizate pentru a confirma rezultatele testelor netreponemice. Aceste teste rămân pozitive și după terapie.
- Puncția lombară (PL) se efectuează la pacienții cu sifilis și semne și simptome neurologice, un titru RPR sau VDRL  $\geq 1:32$  sau suspiciune de eșec al tratamentului, precum și la pacienții infectați cu HIV care au celule T CD4<sup>+</sup>  $< 350/\mu\text{L}$ .
  - Examenul LCR evidențiază pleiocitoză ( $> 5$  leucocite/ $\mu\text{L}$ ) și creșterea nivelului proteinelor ( $> 45$  mg/dL). Un test VDRL pozitiv în LCR este specific, dar nu sensibil; testul FTA neabsorbțiv este sensibil, dar nu specific. Testul FTA neabsorbțiv negativ exclude neurosifilisul.
- Pacienții cu sifilis trebuie evaluați pentru infecția cu HIV.

### TRATAMENT

#### Sifilis

- Vezi **Tabelul 92-3** pentru recomandări de tratament.
- Reacția Jarisch-Herxheimer este o reacție dramatică la tratament care apare cel mai frecvent la inițierea terapiei pentru sifilisul primar (aproximativ 50% dintre pacienți) sau secundar (aproximativ 90% dintre pacienți). Reacția se asociază cu febră, frisoane, mialgii, tahicardie, cefalee, tahipnee și vasodilatație. Rezoluția simptomelor apare în 12-24 de ore fără tratament.

**TABELUL 92-3 RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL SIFILISULUI<sup>a</sup>**

Stadiul sifilisului	Pacienți fără alergie la penicilină	Pacienți alergici la penicilină <sup>b</sup>
Primar, secundar sau latent timpuriu	<i>LCR normal sau neexamnat</i> : benzatin penicilină G (2,4 milioane de unități i.m., în doză unică)	<i>LCR normal sau neexamnat</i> : tetraciclină clorhidrat (500 mg p.o. x 4/zi) sau doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi) pentru 2 săptămâni
	<i>LCR anormal</i> : terapie similară cu cea a neurosifilisului	<i>LCR anormal</i> : terapie similară cu cea a neurosifilisului
Latent tardiv (sau latent cu o durată incertă), cardiovascular sau terțiar benign	<i>LCR normal sau neexamnat</i> : benzatin penicilină G (2,4 milioane de unități i.m. săptămânal, 3 săptămâni)	<i>LCR normal și pacient HIV-negativ</i> : tetraciclină clorhidrat (500 mg p.o. x 4/zi) sau doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi) pentru 4 săptămâni
	<i>LCR anormal</i> : terapie similară cu cea a neurosifilisului	<i>LCR normal și pacient HIV-pozitiv</i> : desensibilizare și tratament cu penicilină când complianța nu poate fi asigurată
Neurosifilis (asimptomatic sau simptomatic)	Penicilină G cristalină apoasă (18-24 de milioane de unități zilnic i.v., administrându-se 3-4 milioane U la 4 ore sau în perfuzie continuă), 10-14 zile  <i>sau</i> Procain penicilină G apoasă (2,4 milioane de unități i.m. zilnic) plus Probenecid oral (500 mg zilnic), ambele pentru 10-14 zile	Desensibilizare și tratament cu penicilină <sup>c</sup>
Sifilis în sarcină	Conform stadiului	Desensibilizare și tratament cu penicilină

<sup>a</sup> Vezi Tabelul 169-1 în HPIM-18 și textul pentru indicații despre examenul LCR.

<sup>b</sup> Din cauza rezistenței documentate la macrolide a unor tulpini de *T. pallidum* în America de Nord, Europa și China, azitromicina trebuie utilizată cu atenție doar când nu se poate administra tratament cu penicilină sau doxiciclină. Azitromicina este contraindicată la bărbații homosexuali sau la gravide.

<sup>c</sup> Date limitate sugerează că poate fi folosită ceftriaxona (2 g/zi i.m. sau i.v. pentru 10-14 zile); totuși, este posibilă reactivitatea încrucișată între aceasta și penicilină.

**Sursă:** recomandările pentru bolile cu transmitere sexuală din anul 2010, Centers for Disease Control and Prevention.



- răspunsul la tratament trebuie monitorizat prin determinarea titrurilor RPR sau VDRL la 6 și 12 luni în sifilisul primar și secundar, și la 6, 12 și 24 de luni în sifilisul terțiar sau latent.
  - Pacienții infectați cu HIV trebuie să repete testarea serologică la 3, 6, 9, 12 și 24 de luni, indiferent de stadiul sifilisului.
  - Retratarea trebuie luată în considerație dacă răspunsul serologic nu este adecvat (o scădere persistentă de peste 4 ori) sau dacă semnele clinice persist sau reapar. În cazul acestor pacienți, se examinează LCR; se tratează neurosifilisul dacă LCR este anormal și sifilisul latent tardiv dacă LCR este normal.
  - Pentru neurosifilisul tratat, trebuie monitorizat numărul celulelor din LCR la fiecare 6 luni până la normalizare. În cazul pacienților HIV-negativi tratați corect, numărul de celule se normalizează în 3-12 luni.

## ■ INFECȚIILE CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX (HSV)

### Microbiologie și epidemiologie

HSV este un virus ADN dublu catenar, care are două subtipuri (HSV-1 și HSV-2).

- Expunerea la HSV a suprafețelor mucoase sau a leziunilor cutanate permite intrarea virusului în celulele epidermului și ale dermului, virusul se multiplică, intră în celulele neuronale și se răspândește centrifugal în organism.
- Peste 90% dintre adulți au anticorpi împotriva HSV-1 până la vârsta de 40 de ani; 15-20% dintre americani au anticorpi anti-HSV-2.
- Starea de purtător nerecunoscut de HSV-2 și reactivarea frecvent asimptomatică a virusului din tractul genital favorizează răspândirea continuă a infecției cu HSV.
- Leziunile genitale produse de HSV-1 au o rată scăzută de recurență în primul an (aproximativ 55%) comparativ cu cele cauzate de HSV-2 (aproximativ 90%).

### Manifestări clinice

Vezi Tabelul 92-1 pentru detalii clinice. Primul episod de herpes genital cauzat de HSV-1 și HSV-2 sunt asemănătoare din punct de vedere clinic și se pot asocia cu febră, cefalee, stare de rău și mialgii. Peste 80% dintre femeile cu herpes genital primar prezintă afecțiuni ale colului uterin sau ale uretrei. Simptomele locale includ: durere, disurie, secreții vaginale și uretrale, precum și limfadenopatie inghinală dureroasă.

### Diagnostic

Izolarea HSV în culturile din țesuturi sau detectarea antigenelor HSV sau a ADN-ului în produsul de raclare din leziuni reprezintă metodele de diagnostic cele mai exacte. PCR este utilizată tot mai frecvent pentru detectarea AND HSV și este mai sensibilă decât cultura în localizările mucoase. Colorarea Wright, Giemsa (preparat Tzanck) sau Papanicolau a produsului de raclaj din baza leziunii pentru detectarea celulelor gigante sau a incluziunilor intranucleare este bine descrisă, dar majoritatea clinicienilor nu sunt calificați pentru aceste tehnici, chiar neputând să facă diferența între HSV și VZV.

**TRATAMENT****Infecțiile genitale cu virusul herpes simplex**

- *Primul episod*: administrarea de acyclovir (400 mg p.o. x 3/zi), valaciclovir (1 g p.o. x 2/zi) sau famciclovir (250 mg p.o. x 2/zi), pentru 7-14 zile, este eficientă.
- *Episoade recurente simptomatice*: acyclovir (800 mg p.o. x 3/zi, 2 zile), valaciclovir (500 mg p.o. x 2/zi, 3 zile) sau famciclovir (750 sau 1 000 mg p.o. x 2/zi pentru o zi, 1 500 mg doză unică sau 500 mg stat urmat de 250 mg la 12 ore, 3 zile) scurtează efectiv durata leziunilor.
- *Supresia episoadelor recurente*: se administrează acyclovir (400-800 mg p.o. x 2/zi) sau valaciclovir (500 mg p.o. x 2/zi). Pacienții cu > 9 episoade pe an trebuie să ia valaciclovir (1 g/zi sau 500 mg x 2/zi) sau famciclovir (250-500 mg x 2/zi). Administrarea zilnică de valaciclovir pare a fi mai eficientă în reducerea eliminării subclinice de HSV în comparație cu administrarea zilnică de famciclovir.

### ■ ȘANCRLUL MOALE (INFECȚIA CU *HAEMOPHILUS DUCREYI*)

*H. ducreyi* este agentul etiologic al șancrului moale, o BTS caracterizată prin ulcerare genitală și adenopatie. *H. ducreyi* este o problemă semnificativă de sănătate în țările în curs de dezvoltare din cauza faptului că reprezintă o cauză de morbiditate în sine și datorită eficienței din ce în ce mai mari a transmiterii și a gradului de susceptibilitate în infecția cu HIV. Vezi Tabelul 92-1 pentru detalii clinice. Cultivarea *H. ducreyi* din leziuni confirmă diagnosticul; PCR începe să devină din ce în ce mai folosită.

**TRATAMENT****Șancrul moale (infecția cu *Haemophilus Ducreyi*)**

- Schemele recomandate includ: azitromicină (1 g p.o., doză unică), ciprofloxacină (500 mg p.o. x 2/zi, 3 zile), ceftriaxonă (250 mg i.m., doză unică) și eritromicină bază (500 mg x 3/zi, 7 zile).
- Trebuie identificați și tratați partenerii sexuali din intervalul de 10 zile care au precedat debutul simptomelor pacientului, indiferent de simptome.

### ■ DONOVANOZA (INFECȚIA CU *KLEBSIELLA GRANULOMATIS*)

**Microbiologie și epidemiologie**

Donovanoza, cunoscută și ca *granulomul inghinal*, este cauzată de *Klebsiella granulomatis*. Infecția este endemică în Papua-Noua Guinee, zone din sudul Africii, India, Guyana franceză, Brazilia și comunitățile de aborigeni din Australia; în SUA au fost raportate doar câteva cazuri.

**Manifestări clinice**

Vezi Tabelul 92-1 pentru detalii clinice. Au fost descrise patru tipuri de leziuni: (1) leziunea clasică ulcerogranulomatoasă care sângerează ușor la simpla atingere; (2) o ulcerare hipertrofică sau verucoasă, cu margini ridicate și neregulate; (3) ulcer necrotic, urât mirositor, care produce distrugerea țesutului; și (4) leziune sclerotică sau cicatricială cu fibroză și țesut cicatricial. Organele genitale sunt afectate la 90% dintre pacienți, iar regiunea inghinală, la 10% dintre aceștia.

**Diagnostic și tratament**

Diagnosticul se bazează adesea pe identificarea corpiilor Donovan tipici (chisturi intracitoplasmice Gram-negative umplute cu corpi colorați, asemănători



unui ac de siguranță închis), la nivelul citoplasmei celulelor mononucleare mari, în probele prelevate din leziuni sau prin biopsie. De asemenea, se poate efectua și PCR. Tratamentul constă în administrarea de azitromicină (1 g, o zi, apoi 500 mg/zi pentru 7 zile sau 1 g/săptămână pentru 4 săptămâni.; ca alternativă, se poate folosi doxiciclină (100 mg x 2/zi), trimethoprim-sulfametoxazol (960 mg x 2/zi), eritromicină (500 mg x 4/zi) sau tetraciclină (500 mg x 4/zi), pentru 14 zile. Oricare ar fi antibioticul ales pentru cura de 14 zile, pacientul trebuie monitorizat până la vindecarea completă a leziunilor.

## ■ INFECȚII CU PAPILOMAVIRUSUL UMAN (HPV)

### Microbiologie

Papilomavirusurile sunt virusuri fără anvelopă, care conțin un genom circular de AND dublu catenar. Sunt cunoscute peste 100 de tipuri de HPV, fiecare tip fiind asociat cu manifestări clinice specifice. De exemplu, tipurile de HPV 16, 18, 31, 33 și 45 au fost asociate foarte strâns cu cancerul de col uterin, în timp ce HPV tip 6 și 11 cauzează veruci anogenitale (*condylomata acuminata*). Majoritatea infecțiilor, inclusiv cele cu tipuri oncogenice, sunt autolimitante.

### Manifestări clinice

Manifestările clinice ale infecției cu HPV depind de localizarea leziunilor și de tipul de virus. Perioada de incubație este de 3-4 luni, dar uneori poate ajunge la 2 ani.

- Verucile (inclusive cele plantare) se prezintă sub forma unor papule exofitice, hiperkeratozice, de culoare roz până la maroniu.
- Verucile anogenitale apar la nivelul penisului (la cei circumciși), al meatului uretral și în regiunea perianală (frecvent la persoanele care practică contact sexual anal receptiv); de asemenea, poate implica vaginul și colul uterin.

### Diagnostic

Cele mai multe veruci vizibile pot fi diagnosticate corect pe baza examenului fizic și anamnestic. Colposcopia are un rol important în identificarea leziunilor cervicale și vaginale; aplicarea unei soluții de acid acetic 3% pe leziune poate ajuta în punerea diagnosticului.

- Examenul Papanicolau din raclatul cervical sau anal poate evidenția prezența infecției cu HPV.
- Detectarea acizilor nucleici ai HPV (de exemplu, PCR, testul de captare hibridă) este cea mai sensibilă și specifică metodă de evaluare.

### TRATAMENT Infecții cu papilomavirusul uman

- Majoritatea leziunilor se rezolvă spontan. Tratamentele disponibile în mod curent nu sunt complet eficiente, iar unele medicamente au efecte secundare semnificative.
  - Formele de tratament utilizate frecvent includ: crioterapia, aplicarea de podofilină rezină (10-25%) săptămânal, pentru maximum 4 săptămâni, acid tricloroacetic sau acid bicloroacetic (80-90%) săptămânal, excizia chirurgicală, administrarea intralezională de interferon sau laser-chirurgia.
  - Se mai pot administra și podofilox (soluție 0,5% sau gel, aplicat de două ori pe zi, pentru 3 zile; acest tratament poate fi repetat de maximum patru ori cu 4 zile pauză între administrări) sau imiquimod (cremă 5% aplicată de trei ori pe săptămână, pentru maximum 16 săptămâni).

## Profilaxie

În prezent sunt disponibile două vaccinuri: vaccinul tetravalent (Gardasil, Merck), care conține tipurile 6, 11, 16 și 18 de HPV, și vaccinul bivalent (Cervarix, GlaxoSmithKline), care conține tipurile 16 și 18. Fiecare dintre aceste vaccinuri se recomandă pentru administrarea la fete și femei tinere cu vârsta între 9 și 26 de ani și pot fi folosite și la bărbații de aceeași vârstă.

- HPV tipurile 6 și 11 cauzează 90% dintre verucile anogenitale, iar HPV tipurile 16 și 18 cauzează 70% dintre cancerle de col uterin.
- Deoarece 30% dintre cancerle de col uterin sunt cauzate de tipuri de HPV neincluse în niciunul dintre vaccinuri, în prezent nu se recomandă modificări în programele clinice de screening pentru cancer.

Pentru mai multe informații, vezi Marrazzo J. M., Holmes K. K.: Sexually Transmitted Infections: Overview and Clinical Approach, cap. 130, p. 1095; Ram S., Rice P. A.: Gonococcal Infections, cap. 144, p. 1220; Murphy T. F.: *Haemophilus* and *Moraxella* Infections, cap. 145, p. 1228; O'Farrell N.: Donovanosis, cap. 161, p. 1320; Lukehart S. A.: Syphilis, cap. 169, p. 1380; Hardy R. D.: Infections Due to Mycoplasmas, cap. 175, p. 1417; Gaydos C. A., Quinn T. C.: Chlamydial Infections, cap. 176, p. 1421; Corey L.: Herpes Simplex Virus Infections, cap. 179, p. 1453; și Reichman R. C.: Human Papillomavirus Infections, cap. 185, p. 1481, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 93

### Infecții ale tegumentului, ale mușchilor și ale țesuturilor moi

#### INFECȚII ALE TEGUMENTULUI ȘI ALE ȚESUTURILOR MOI

Diagnosticul infecțiilor tegumentului și ale țesuturilor moi se bazează în principal pe o anamneză atentă (de exemplu, evoluția în timp, călătorii recente, expunerea la animale, mușcături, traumatisme, afecțiuni asociate) și examenul fizic (aspectul și distribuția leziunilor). Tratamentul infecțiilor cutanate comune este redat în **Tabelul 93-1**; tratamentul se administrează parenteral până la ameliorarea semnelor și a simptomelor. Tipurile de leziuni cutanate includ:

1. **Vezicule:** formarea veziculelor este determinată de proliferarea microorganismelor, de obicei, virusuri (de exemplu, VZV, HSV, virusuri coxsackie, poxvirusuri, *Rickettsia akari*) în interiorul epidermului.
2. **Bule:** cauzate de microorganisme producătoare de toxine. Diferite entități afectează diferite nivele ale pielii; de exemplu, sindromul stafilococic al pielii opărite și necroliza epidermică toxică determină clivajul stratului cornos și, respectiv, al stratului germinativ. De asemenea, fasciita necrozantă, gangrena gazoasă și infecția cu *Vibrio vulnificus* induc formarea de bule.



**TABELUL 93-1 TRATAMENTUL INFECȚIILOR CUTANATE COMUNE**

Diagnostic/ afecțiune	Tratament de primă intenție	Tratament alternativ	Vezi și cap. din HPIM-18
Mușcătură de animal (profilactic sau infecție timpurie) <sup>a</sup>	Amoxicilină/clavulanat, 875/125 mg p.o. x 2/zi	Doxiciclină, 100 mg p.o. x 2/zi	e24
Mușcătură de animal <sup>a</sup> (infecție în evoluție)	Ampicilină/sulbactam, 1,5-3,0 g i.v. la 6 ore	Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 8 ore <i>plus</i> Ciprofloxacina, 400 mg IV la 12 ore <i>sau</i> Cefoxitin, 2 g i.v. la 6 ore	e24
Angiomatoză bacilară	Eritromicină, 500 mg p.o. x 4/zi	Doxiciclină, 100 mg p.o. x 2/zi	160
Herpes simplex (primar genital)	Acyclovir, 400 mg p.o. x 3/zi, 10 zile	Famciclovir 250 mg p.o. x 3/zi, 5-10 zile <i>sau</i> Valacyclovir, 1 000 mg p.o. x 2/zi, 10 zile	179
Herpes zoster (gazdă imunocompetentă, cu vârsta > 50ani)	Acyclovir, 800 mg x 5/zi p.o., 7-10 zile	Famciclovir 500 mg p.o. x 3/zi, 7-10 zile <i>sau</i> Valacyclovir, 1 000 mg p.o. x 3/zi, 7 zile	180
Celulită (stafilococică sau streptococică <sup>b,c</sup> )	Nafcilină sau oxacilină, 2 g i.v. la 4-6 ore	Cefazolin, 1-2 g i.v. 8 ore <i>sau</i> Ampicilină/sulbactam, 1,5-3 g i.v. la 6 ore <i>sau</i> Eritromicină, 0,5-1 g i.v. la 6 ore <i>sau</i> Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 8 ore	135, 136
Infecții cutanate cu MRSA <sup>d</sup>	Vancomicină, 1 g i.v. la 12 ore	Linezolid, 600 mg i.v. la 12 ore	135

**TABELUL 93-1 TRATAMENTUL INFECȚIILOR CUTANATE COMUNE (CONTINUARE)**

Diagnostic/ afecțiune	Tratament de primă intenție	Tratament alternativ	Vezi și cap. din HPIM-18
Fasciita necrozantă (streptococ grup A <sup>a</sup> )	Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 6-8 ore <i>plus</i> Penicilină G, 4 milioane de unități i.v. la 4 ore	Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 6-8 ore <i>plus</i> Cefalosporină (prima sau a doua generație)	136
Fasciita necrozantă (bacterii mixte aerobe-anaerobe)	Ampicilină, 2 g i.v. la 4 ore <i>plus</i> Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 6-8 ore <i>plus</i> Ciprofloxacina, 400 mg i.v. la 6-8 ore	Vancomicina, 1 g i.v. la 6 ore <i>plus</i> Metronidazol, 500 mg i.v. la 6 ore <i>plus</i> Ciprofloxacina, 400 mg i.v. la 6-8 ore	164
Cangrena gazoasă	Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 6-8 ore <i>plus</i> Penicilină G, 4 milioane de unități i.v. la 4-6 ore	Clindamicină, 600-900 mg i.v. la 6-8 ore <i>plus</i> Cefoxitin, 2 g i.v. la 6 ore	142

**Notă:** tratamentul se administrează parenteral până la ameliorarea simptomelor.

<sup>a</sup> *Pasteurella multocida*, o specie asociată frecvent cu mușcătura de câine sau pisică, este rezistentă la cefalexin, dicloxacilină, clindamicină și eritromicină. *Eikenella corrodens*, o bacterie asociată frecvent cu mușcătura de om, este rezistentă la clindamicină, peniciline rezistente la penicilinaze și metronidazol, dar este sensibilă la trimetoprim-sulfametoxazol și fluoroquinolone.

<sup>b</sup> Streptococul de grup A este rezistent la eritromicină în aproximativ 5% dintre cazuri în Statele Unite, dar ajunge la 70-100% în alte țări. Majoritatea, dar nu toți streptococii de grup A rezistenți la eritromicină, sunt sensibili la clindamicină. Aproximativ 90-95% dintre *Staphylococcus aureus* sunt sensibili la clindamicină.

<sup>c</sup> Infecțiile dobândite în comunitate, precum și cele nosocomiale severe cu *S. aureus* care nu răspund la antibioticele β-lactamice recomandate în acest tabel, pot fi determinate de tulpini rezistente la metilicină, necesitând trecerea la vancomicină sau linezolid.

<sup>d</sup> Unele tulpini de stafilococ auriu metilicilino-rezistent (MRSA) rămân sensibile la tetraciclină și trimetoprim-sulfametoxazol. Alternative terapeutice pentru MRSA sunt daptomicina (4 mg/kgcorp/zi i.v.) sau tigeciclina (100 mg doza de încărcare, urmată de 50 mg la 12 ore i.v.).



3. **Leziuni crustoase:** impetigo cauzat fie de *Streptococcus pyogenes* (impetigo contagios), fie de *Staphylococcus aureus* (impetigo bulos) începe de obicei printr-un stadiu precoce bulos înainte de apariția crustelor de culoare galben-maronie. Leziuni crustoase pot apărea de asemenea în infestațiile fungice sistemice, în infestațiile cu dermatofiți și în infecțiile micobacteriene cutanate. Este important de pus diagnosticul de impetigo contagios, datorită legăturii dintre această patologie și glomerulonefrita poststreptococică.
4. **Foliculita:** infecția localizată la nivelul foliculilor piloși este cauzată de obicei de *S. aureus*. Foliculita de apă fierbinte este o afecțiune difuză determinată de *Pseudomonas aeruginosa*. „Pruritul înotătorilor“ apare atunci când suprafața pielii este expusă la apa infestată cu schistosome aviare de apă dulce, ce determină o reacție alergică.
5. **Leziuni papulare și nodulare:** leziunile tegumentare reliefate pot apărea în diferite forme și pot fi cauzate de: *Bartonella* (boala ghearelor de pisică sau angiomatozeia bacilară), *Treponema pallidum*, papilomavirusul uman, micobacterii și helminți.
6. **Ulcere, cu sau fără escare:** pot fi determinate de antraxul cutanat, tularemia ulceroglanulară, ciurma și infecțiile micobacteriene. Leziunile ulcerate de la nivel genital pot fi dureroase (șancru) sau nedureroase (sifilisul primar).
7. **ERIZIPELUL:** se caracterizează prin debut brusc cu tumefacție roșiatică, fierbinte, la nivelul feței sau al extremităților, cu marginile bine definite, indurate, progresie rapidă și durere intensă. Este cauzat exclusiv de *S. pyogenes*.

## ■ CELULITA

- **Patogenie.** Bacteriile pot pătrunde în epiderm prin breșe ale tegumentului, fie accidental (de exemplu, abraziuni, tăieturi, arsuri), fie iatrogen (de exemplu, incizii chirurgicale și catetere intravenoase). Zona de extindere a eritemului poate fi determinată mai degrabă de toxine extracelulare și/sau răspunsul imun al gazdei decât de creșterea numărului de bacterii.
- **Microbiologie.** Cauzele includ flora comensuală (de exemplu, *S. aureus*, *S. pyogenes*) sau o varietate largă de bacterii exogene, caz în care pot fi utile în identificarea cauzei o anamneză completă și datele epidemiologice.
  - Exemple de bacterii exogene care produc celulită sunt: *Pasteurella multocida*, după mușcătura de pisică sau câine; *Capnocytophaga canimorsus*, după mușcătura de câine; *Eikenella corrodens*, după mușcătura de om; *P. aeruginosa*, în asociere cu ectima cangrenosum la pacienții neutropenici, o leziune penetrantă (lovirea unei unghii) sau foliculita de apă fierbinte; *Aeromonas hydrophila* – la nivelul țesuturilor din jurul lăcerățiilor produse în ape dulci; sau *Erysipelothrix rhusiopathiae*, după contactul cu pești și porci domestici.
- **Manifestări clinice.** Această afecțiune inflamatorie cutanată se caracterizează prin durere localizată, eritem, tumefiere și căldură locală.
  - Celulita produsă de *S. aureus* se extinde de la o infecție localizată, precum un abces, sau un corp străin infectat.
  - Celulita produsă de *S. pyogenes* este un proces difuz, cu extindere mai rapidă, asociat frecvent cu limfangită și febră.
- **Diagnostic.** Atunci când există un drenaj, o rană deschisă sau o poartă evidentă de intrare, diagnosticul definitiv este pus prin colorație Gram și culturi.



Aspirația cu ac sau puncția-biopsie din marginea țesutului cu celulită pun diagnosticul numai în 20% dintre cazuri.

- **Tratament.** Vezi Tabelul 93-1.

### ■ FASCIITA NECROZANTĂ

- **Patogenie.** Infecția, aparentă sau inaparentă, este rezultatul distrugerii integrității barierelor reprezentate de tegument și mucoase, putându-se asocia cu un proces malign, un diverticul, un hemoroid sau o fisură anală.
  - În cazul unei infecții fără o poartă de intrare evidentă, bacteriemia tranzitorie este considerată cauza însămânțării bacteriilor la locul traumatismului nepenetrant (de exemplu, contuzie, întindere musculară).
  - Infecția se răspândește rapid de-a lungul planurilor fasciilor, prin canale venoase sau limfatice.
- **Microbiologie.** Fasciita necrotizantă poate fi determinată de *S. pyogenes*, bacterii mixte aerobe-anaerobe sau *Clostridium perfringens*; unele specii de MRSA ce produc leucocidina Pantón-Valentin, pot fi implicate în apariția fasciitei necrozante.
- **Manifestări clinice.** Sincronizarea manifestărilor cutanate (de exemplu, bule violacee; pielea friabilă, necrotică; indurație; edem cu piele de culoare maronie) depinde de localizarea debutului infecției: superficială (debut acut) sau în straturile profunde ale pielii (debut lent).
  - Diagnosticul precoce poate fi dificil atunci când singurele manifestări sunt durerea sau febra de cauză necunoscută.
  - Tromboza vaselor de sânge de la nivelul papilelor dermice determină ischemia nervilor periferici și anestezia zonei afectate.
  - Pacienții aflați în stadii finale au o stare toxică și dezvoltă frecvent insuficiență multiplă de organe și șoc.
- **Diagnostic.** Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic. Alte caracteristici sunt: detectarea de gaz în țesuturile profunde prin studii imagistice (în special în cazul *Clostridium* sp., dar rareori în cazul *S. pyogenes*) și creșteri importante ale nivelurilor serice ale creatin-fofokinazei (dacă se asociază și miozita).
- **Tratament.** Explorarea chirurgicală promptă până la nivelul fasciei profunde și al mușchiului, cu îndepărtarea chirurgicală a țesutului necrozat, reprezintă o etapă esențială. În Tabelul 93-1 sunt listate recomandările pentru tratamentul antibiotic adjuvant.

### ■ MIOZITA/MIONECROZA

- **Manifestări clinice și microbiologie.** Infecțiile care afectează mușchiul au diferite manifestări, în funcție de etiologie.
  - **Miozita:** poate fi cauzată de: bacterii (clostridii, streptococi), virusuri (gripă, denga, infecția cu virusul coxsackie) sau paraziți (*Trichinella*, *Taenia solium*, *Toxoplasma*). Manifestările clinice ale acestei afecțiuni sunt mialgiile, dar durerea musculară este severă în infecția cu virusul coxsackie, trichineloză și infecția bacteriană.
  - **Piomiozita**, o infecție musculară localizată, cauzată de obicei de *S. aureus*, este frecvent întâlnită în zonele tropicale și nu are poartă de intrare cunoscută.
  - **Mionecroza:** este cauzată de speciile clostridium (*C. perfringens*, *C. septicum*, *C. sordellii* și *C. histolyticum*) sau de bacterii mixte aerob-anaerobe. Este, de obicei, asociată cu un traumatism; cu toate acestea, la pacienții



cu neutropenie, neoplazii gastrointestinale sau diverticuloză poate apărea cangrena spontană, cel mai frecvent determinată de *C. septicum*. Mionecroza uterină, de obicei determinată de *C. sordellii*, apare la femei după un avort spontan sau indus medical și post partum la femeile sănătoase; infecția este rapidă și aproape întotdeauna fatală, în condițiile în care are semne clinice puține și nelocalizate.

- **Diagnostic și tratament.** Explorarea chirurgicală precoce și agresivă cu scopul de a vizualiza structurile profunde, de a îndepărta țesuturile necrotice, de a reduce presiunea din compartiment și de a preleva material adecvat pentru culturi și teste de sensibilitate este atât diagnostică, cât și terapeutică.
  - Tratamentul antibiotic empiric trebuie să fie adecvat pentru etiologia suspionată – de exemplu, vancomicină (1 g i.v. la 12 ore) pentru piomiozită și ampicilină/sulbactam, (2-3 g i.v. la 6 ore) pentru infecțiile mixte aerobe-anaerobe.
  - Pentru tratamentul mionecrozei clostridiene (cangrena gazoasă), vezi Tabelul 93-1.

### ARTRITELE INFECȚIOASE

- **Patogenie.** Articulațiile se pot infecta pe cale hematogenă (cel mai frecvent), prin contiguitate de la un focar infecțios sau prin inoculare directă (de exemplu, în urma unui traumatism sau intervenție chirurgicală). Infecția bacteriană acută poate distruge rapid cartilajul articular ca urmare a creșterii presiunii intraarticulare și a răspunsului imunitar al gazdei.
- **Microbiologie.** Agenții etiologici predominanți diferă în funcție de vârsta pacientului; *S. aureus* este cel mai comun agent negonococic la adulți, indiferent de vârstă.
  - La copiii cu vârsta < 5 ani, predomină *S. aureus*, *S. pyogenes* și *Kingella kingae*.
  - La adulții tineri, cel mai frecvent se întâlnește *Neisseria gonorrhoeae*.
  - La adulți predomină *S. aureus*, dar bacilii Gram-negativi, pneumococii și streptococii beta-hemolitici determină o treime dintre cazuri la vârstnici.
  - Alte cauze de artrită septică sunt: *Borrelia burgdorferi* (boala Lyme), tuberculoza și alte infecții micobacteriene, infestațiile fungice (de exemplu, coccidioidomicoza, histoplasmoza) și infecțiile virale (de exemplu, rubeola, parotidita epidemică, hepatita B, infecția cu parvovirus).
- **Epidemiologie și manifestări clinice.** Factorii de risc și tabloul clinic la prezentarea la medic diferă dacă *N. gonorrhoeae* este sau nu cauza.
  - **Artritele bacteriene negonococice:** riscul este crescut la pacienții cu artrită reumatoidă, diabet zaharat, administrarea de glucocorticoizi, hemodializă, neoplazii și utilizarea de droguri intravenoase.
    - La 90% dintre pacienți este afectată o singură articulație – cel mai frecvent articulația genunchiului, urmată ca frecvență de articulația șoldului, a umărului, a pumnului și a cotului; la utilizatorii de droguri i.v., sunt implicate frecvent articulațiile spinale, sacroiliace sau sterno-claviculare.
    - Pacienții prezintă durere moderată până la severă, efuziune, scăderea gradului de motilitate și febră.
  - **Artrita gonococică:** femeile au o probabilitate de două-trei ori mai mare ca bărbații de a dezvolta infecție gonococică diseminată (DGI) și artrită, în special în timpul ciclului menstrual sau al sarcinii (Vezi [Cap. 92](#)).

- DGI se manifestă cu: febră, frison, erupție și simptome articulare (artrită migratorie). Manifestările cutanate și articulare sunt rezultatul unei reacții imune la gonococii circulanți și depunerea de complexe imune, astfel încât culturile din lichidul sinovial sunt negative.
- În artrita gonococică (care întotdeauna urmează după DGI), de obicei este afectată o singură articulație (șold, genunchi, gleznă sau pumn).
- *Infecția articulației protezate*: complică 1-4% dintre intervențiile de protezare articulară și de obicei se dobândește intra- sau perioperator.
- Debutul acut se produce în infecțiile cauzate de *S. aureus*, streptococi piogeni și bacili enterici.
- Debutul fără durere se produce în infecțiile cauzate de stafilococi coagulazo-negativi și difterioizi.
- *Artrita reactivă*: urmează după o uretrită negonococică (1% dintre cazuri) sau după o infecție enterică (2% dintre cazuri) – de exemplu, cu *Yersinia enterocolitica*, *shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. Doar foarte puțini dintre pacienți au alte manifestări clasice asociate cu artrita reactivă, incluzând uretrită, conjunctivită, uveită, ulceratii orale și erupții.
- **Diagnostic.** În cazul în care există motive de îngrijorare cu privire la infectarea unei articulații, examinarea lichidului sinovial din acea articulație este esențială. Există o suprapunere considerabilă în numărul de celule din cauze diferite, dar culturile din lichidul sinovial și examinarea pentru evidențierea cristalelor (pentru a exclude guta și pseudoguta) pot fi utile în restrângerea ariei de diagnostic.
- *Lichidul sinovial normal* conține < 180 de celule (în special mononucleare)/ $\mu$ L. În *infecția bacteriană acută a unei articulații*, numărul de celule din lichidul sinovial este în medie 100 000/ $\mu$ L (putând varia între 25 000 și 250 000/ $\mu$ L), cu > 90% PMN. În *artrita gonococică*, lichidul sinovial conține > 50m 000 de celule/ $\mu$ L, dar rezultatele colorației Gram sunt adesea negative, iar culturile din lichidul sinovial sunt pozitive în < 40% dintre cazuri. Pentru a diagnostica gonoreea, este necesară efectuarea de culturi și din alte mucoase. Pacienții cu *artrită septică micobacteriană sau fungică* pot avea 10 000-30 000 de celule/ $\mu$ L în lichidul sinovial, cu 50-70% PMN. De obicei, numărul de celule din lichidul sinovial în *artrita inflamatorie neinfecțioasă* este 30 000-50 000/ $\mu$ L.
- Se efectuează colorația Gram a lichidului sinovial; injectarea directă în flacoanele de hemocultură poate crește randamentul culturilor din lichidul sinovial.
- Hemoculturile sunt pozitive în 50-70% dintre cazurile de infecție cu *S. aureus*, dar sunt mai rar pozitive în cazul altor microorganisme.
- Radiografia simplă evidențiază tumefacția țesuturilor moi, lărgirea spațiului articular și deplasarea planurilor tisulare din cauza distensiei capsulei articulare. Îngustarea spațiului articular și eroziunile osoase sugerează o etapă mai avansată.

## TRATAMENT      Artritele infecțioase

- Drenajul puroiului și eliminarea detritusurilor necrotice sunt necesare pentru vindecarea infecției și prevenirea distrugerii cartilajului, a artritei degenerative postinfecțioase, a deformării și a instabilității articulare.



- O cefalosporină de generația a treia (cefotaxim, 1 g i.v. la 8 ore, sau ceftriaxone, 1-2 g i.v. la 24 de ore) oferă acoperire empirică adecvată pentru majoritatea infecțiilor dobândite în comunitate la adulții cu frotiuri negative. Vancomicina (1 g i.v. la 12 ore) se folosește pentru a acoperi posibilitatea infecției cu MRSA atunci când pe frotiu apar coci gram-pozitivi.
  - La utilizatorii de droguri i.v. și la alți pacienți susceptibili, trebuie luat în considerare tratamentul pentru infecții cu germeni Gram-negativi, cum este *P. aeruginosa*.
  - Dacă prin culturi este identificat un anumit agent patogen, tratamentul trebuie ajustat în funcție de acesta și de susceptibilitatea lui.
- Durata tratamentului pentru infecția cu *S. aureus* este de 4 săptămâni, pentru infecția cu bacili Gram-negativi – 3-4 săptămâni, iar pentru pneumococi sau streptococi – 2 săptămâni. Tratamentul pentru artrita gonococică trebuie să înceapă cu ceftriaxona (1 g/zi) până la ameliorarea simptomelor; schema de 7 zile poate fi completată cu o fluorochinolone orală (de exemplu, ciprofloxacină, 500 mg x 2/zi). Dacă rezistența la fluorochinolone nu este predominantă, acestea pot fi administrate pe toată durata tratamentului.
- Infecția în cazul protezării articulației constă în intervenție chirurgicală și antibiotice în doze înalte, administrate i.v. pentru 4-6 săptămâni. Adeseori, proteza trebuie îndepărtată; pentru a evita acest lucru, trebuie încercată supresia infecției cu antibioterapie. Un tratament de 3-6 luni cu ciprofloxacină și rifampicină este eficient în infecția de proteză articulară cu *S. aureus* de durată relativ scurtă, deși încă sunt necesare trialurile prospective care să confirme eficacitatea acestei abordări.

## OSTEOMIELITA

- **Patogeneză.** Microorganismele pătrund la nivelul osului fie prin diseminare pe cale hematogenă, fie de la nivelul unui focar infecțios de contiguitate. Zonele de os sau de țesut din vecinătate care au viabilitate, irigabilitate cu sânge și sensibilitate anormale sau edem au un risc crescut de infectare bacteriană. Bacteriile colonizează și persistă în aceste zone, în parte din cauza imunosupravegherii scăzute din cauza compromiterii fluxului sangvin și – în cazul anumitor microorganisme, cum ar fi *S. aureus* – a producerii de adeziune și toxine bacteriene.
- **Epidemiologie.** În SUA, 0,1-1,8% dintre adulții altfel sănătoși sunt afectați de osteomielită; 30-40% dintre adulții diabetici dezvoltă osteomielită după o leziune înțepată la nivelul piciorului. Intervențiile chirurgicale ortopedice (în special cu implantare hardware), obezitatea, diabetul zaharat, traumatismele, bacteriemia, circulația sangvină alterată și vârsta înaintată reprezintă factori de risc pentru osteomielită.
- **Microbiologie.** În [Tabelul 93-2](#) sunt enumerate microorganismele care pot cauza osteomielită.
  - *S. aureus* este cea mai frecventă cauză.
  - Legătura dintre circulația sangvină a tractului urinar și a coloanei vertebrale poate fi o sursă pentru osteomielita coloanei vertebrale din cauza agenților patogeni din tractul urinar, cum ar fi *Escherichia coli* și *Klebsiella*.

**TABELUL 93-2 MICROORGANISME CARE POT CAUZA OSTEOMIELITĂ**

Microorganism	Comentarii
<b>Bacterii frecvent întâlnite</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Agentul patogen cel mai des întâlnit Agresiv, invaziv Frecvent, focare metastatice, cu bacteriemie Trebuie luată în considerare intervenția chirurgicală timpurie
Stafilococi, alții decât <i>S. aureus</i> (coagulazo-negativi)	De obicei, asociat cu material străin sau implant Producerea de biofilm
Streptococi	Se pot răspândi rapid prin țesuturile moi
Enterobacteriaceae ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , altele)	Variație considerabilă a susceptibilității la antibiotice Rezistență crescută la antibiotice în cazul folosirii îndelungate Pot deveni rezistente la antibiotice în cursul tratamentului
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Foarte rezistente la antibiotic Succesor frecvent al altor bacterii atunci când terapia inițială eșuează Pot fi legate de contaminare
<b>Microorganisme rar întâlnite</b>	
Bacterii anaerobe	De obicei, asociate cu bacterii aerobe Pot fi sinergice Supraviețuirea depinde de țesutul devitalizat
<i>Bartonella henselae</i>	Asociată cu zgârieturile de pisică și, probabil, cu puricii
<i>Brucella</i> spp.	Infecție frecventă în țările în curs de dezvoltare, în special în urma consumului de lapte nepasteurizat
Fungi	<i>Candida</i> este cel mai frecvent gen Variație considerabilă a susceptibilității, în funcție de specie Dacă infestația este invazivă, intervenția chirurgicală poate fi uneori utilă
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Poate afecta orice os Osteomielita vertebrală este frecventă în unele țări
Micobacterii, altele decât <i>M. tuberculosis</i>	Sunt necesare medii de cultură speciale
Virusuri	Se poate asocia cu infecții virale, de exemplu varicela și variola



**TABELUL 93-3 ANTIBIOTICE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL OSTEOMIELEI**

Microorganism	Antibiotic	Doză	Comentarii
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la metilicilină	Oxacilină sau nafcilină	2 g i.v. la 6 ore	Pot fi mai active ca cefalosporinele Mai greu de administrat pe termen lung ca cefalosporinele
	Cefalosporine	Cefazolin: 2 g i.v. la 8 ore Ceftriaxonă 1-2 g i.v. la 24 de ore	Ceftriaxona este mai bună în cazul OPAT
	Clindamicină <sup>a</sup>	600-900 mg i.v. la 8 ore	Nu este foarte bine studiată în cazul osteomielitei Se poate administra și oral (300-600 mg la 8 ore) Rezistență semnificativă și în creștere Toxicitate diferită față de cea a antibioticelor beta-lactamice
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la metilicilină	Vancomicină	15 mg/kgcorp i.v. la 12 ore	Tulpinile cu CIM $\geq 2$ $\mu\text{g/mL}$ nu răspund prea bine
	Daptomicină <sup>a</sup>	4-6 mg/kgcorp i.v. la 24 de ore	Promițătoare, dar există preocupări în legătură cu efectele adverse în cazul terapiei prelungite
	Linezolid <sup>a</sup>	600 mg i.v. sau p.o. la 12 ore	Eficacitatea și efectele adverse în cazul terapiei prelungite nu sunt cunoscute foarte bine
Streptococi	Penicilină	5 mU i.v. la 6 ore sau 20 mU/zi în perfuzie continuă	Bacteriostatic Nu toți streptococii sunt sensibili  Ca alternative, se administrează ceftriaxonă (1 g/zi i.v. sau i.m.) și ampicilină (12 g/zi i.v.)

**TABELUL 93-3 ANTIBIOTICE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL OSTEOMIELITEI (CONTINUARE)**

Microorganism	Antibiotic	Doză	Comentarii
Enterococci	Penicilină <i>plus</i> Gentamicină	Ca mai sus 5 mg/kgcorp/zi i.v.	Dacă tulpina este sensibilă
	Vancomicină	Ca mai sus	Dacă tulpina este sensibilă
Enterobacteriaceae ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , altele)	Ceftriaxonă sau alte cefalosporine	Ca mai sus	Dacă tulpina este sensibilă
	Ciprofloxacină	400 mg i.v. la 8-12 ore	Se poate administra și oral (500-750 mg i.v. la 8-12 ore)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacină	Ca mai sus	În timpul tratamentului poate apărea rezistență; dacă tulpina este rezistentă, se pot folosi cefepim și ceftazidim

<sup>a</sup> Nu este aprobat pentru tratamentul osteomielitei de către Food and Drug Administration (SUA).

**Abrevieri:** CIM, concentrație inhibitoare minimă; OPAT, tratament antimicrobian parenteral în ambulator.

- **Manifestări clinice.** În general, pacientul prezintă febră, dureri și sensibilitate localizată. Antecedentele de intervenție chirurgicală sau traumatism în zona afectată – chiar în trecutul mai îndepărtat – trebuie să ridice suspiciuni.
- **Diagnostic.** Pentru confirmarea diagnosticului, sunt necesare examene radiologice și prelevarea de probe din leziuni.
  - Radiografia zonei afectate poate evidenția pierderea de os, sechestre, supradenivelarea periostului sau tumefacție, dar multe dintre aceste manifestări devin aparente doar după câteva săptămâni de la debutul infecției.
  - CT-ul și în special RMN-ul sunt mult mai sensibile în detectarea osteomielitei.
  - Aspirația pe ac sau biopsia leziunilor permit confirmarea histologică a bolii și identificarea agentului etiologic
- **Tratament.** În **Tabelul 93-3** sunt enumerate antibioticele pentru tratamentul osteomielitei cauzate de agenți patogeni comuni. Terapia antibiotică empirică trebuie să fie ținută pe stafilococi și include frecvent cefazolina sau o penicilină antistafilococică (oxacilină sau nafcilină).
  - Calea optimă de administrare și durata tratamentului rămân controversate, dar se recomandă minimum 4-6 săptămâni de tratament i.v.; studiile pediatrice au adus dovezi evidente că se obțin rezultate bune în cazul unui tratament mai scurt și cu antibiotice administrate p.o.
  - Măsurătorile seriate ale markerilor inflamatori (VSH, proteina C reactivă) pot servi ca un marker surogat de răspuns la tratament în unele infecții (în special în cele cauzate de *S. aureus*).



- Având în vedere necesitatea tratamentului prelungit, tratamentul antibiotic parenteral în ambulator este folosit din ce în ce mai mult, fiind atât sigur, cât și eficient.

Pentru mai multe informații, vezi Stevens D. L.: *Infections of the Skin, Muscles, and Soft Tissues*, cap. 125, p. 1064; Tice A. D.: *Osteomyelites*, cap. 126, p. 1071; Wang F.: *Molluscum Contagiosum, Monkeypox, and Other Poxvirus Infections*, cap. 183, p. 1476; and Madoff L. C.: *Infectious Arthritis*, cap. 334, p. 2842, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 94

### Infecțiile pneumococice

#### MICROBIOLOGIE

- *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul) este un coc Gram-pozitiv care crește în lanțuri, determină  $\alpha$ -hemoliză în agar-sânge, este solubil în bilă și este sensibil la optochin.
- Aproape fiecare izolat clinic are o capsulă polizaharidică ce protejează bacteria de fagocitare în absența anticorpilor specifici de tip; au fost identificate 92 de capsule diferite.

#### EPIDEMIOLOGIE

- În țările industrializate, copiii reprezintă vectorii majori de transmitere a pneumococilor: 20-50% dintre copiii cu vârsta < 5 ani au colonizare nazofaringiană asimptomatică cu *S. pneumoniae* (în comparație cu 5-15% dintre adulții tineri și cei de vârstă mijlocie). Rata colonizării pentru toate grupele de vârstă sunt chiar mai mari în țările slab dezvoltate.
- Frecvența bolii pneumococice variază în funcție de anotimp (mai mare iarna), gen (mai frecventă la bărbați) și comorbiditățile asociate (de exemplu, afecțiuni splenice; boli respiratorii, cardiace, hepatice și renale cronice; imunosupresie).
- Introducerea și folosirea pe scară largă (în țările industrializate) a vaccinului conjugat antipneumococic au determinat modificări semnificative în epidemiologia bolii pneumococice invazive; frecvența a scăzut cu 75% printre sugarii și copiii din SUA.

#### PATOGENEZĂ

- Colonizarea nazofaringiană poate persista câteva luni, determinând formarea de IgG serice specifice de tip care în final va duce la eliminarea pneumococilor din nazofaringe. În consecință, boala pneumococică se asociază de obicei cu achiziția recentă de noi serotipuri colonizante.
- Odată colonizat nazofaringele, bacteriile se răspândesc pe cale sangvină la distanță (de exemplu, creier, articulații, oase) sau local, în zone învecinate (de exemplu, urechea medie, plămâni).

- Producerea locală de citokine, în special după o infecție virală intercurrentă, facilitează atașarea pneumococilor; factorii bacterieni, cum sunt peptidoglicanii și acidul teichoic, induc inflamația, ceea ce duce la o patologie caracteristică și permite invazia bacteriană.

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC

Manifestările clinice ale bolii pneumococice depind de localizarea infecției și de durata bolii.

### Pneumonia

Pneumonia pneumococică – cel mai comun sindrom pneumococic grav – este dificil de deosebit de pneumoniile cu alte etiologii doar pe baza caracteristicilor clinice.

- Pacienții prezintă frecvent febră, tuse și dispnee cu debut acut și producerea de spută.
  - Pacienții prezintă, de asemenea, dureri toracice de tip pleuritic, frisoane sau mialgii.
  - La adulții vârstnici, simptomele sunt mai puțin specifice, cu stare generală alterată și confuzie, dar fără febră și tuse.
- La examenul fizic, se evidențiază tahipnee ( $> 30$  de respirații/minut) și tahicardie, raluri bronșice la auscultație și matitate la percuția toracelui în zonele de condensare.
  - În unele cazuri, pot fi prezente hipotensiune arterială, respirație bronșică, frecătură pleurală sau cianoză.
  - Dacă este implicată pleura diafragmatică, poate apărea durere în abdomenul superior.
- În general, pneumonia pneumococică este diagnosticată prin culturi din spută și colorație Gram.
  - În timpul cât se așteaptă rezultatul culturilor, se efectuează radiografia toracică – ce evidențiază clasic condensare lobară sau segmentară – care oferă unele dovezi adjuvante, deși poate fi normală la începutul bolii sau în caz de deshidratare.
  - Hemoculturile sunt pozitive în  $< 30\%$  dintre cazuri.
  - Leucocitoza ( $> 15\,000/\mu\text{L}$ ) este frecventă; leucopenia apare la  $< 10\%$  dintre cazuri și se asociază cu risc crescut de deces.
  - Un test pozitiv al antigenului pneumococic urinar are o valoare predictivă înaltă la adulți, la care prevalența colonizării nazofaringiene este scăzută.
- Empiemul apare în  $< 5\%$  dintre cazuri și trebuie luat în considerare când revărsatul pleural este însoțit de febră și leucocitoză după 4-5 zile de tratament antibiotic adecvat. Un lichid pleural cu puroi franc, bacterii și  $\text{pH} \leq 7,1$  indică un empiem și necesită drenaj agresiv.

### Meningita

*S. pneumoniae* este cel mai frecvent agent etiologic al meningitei atât la adult, cât și la copil. Meningita pneumococică apare atât ca sindrom primar, cât și ca o complicație a altor afecțiuni pneumococice (de exemplu, otită medie, fractură craniană infectată, bacteriemie). Meningita pneumococică nu se poate deosebi de alte cauze de meningită piogenică.



- Pacientul prezintă febră, cefalee, redoare de ceafă, fotofobie și, ocazional, convulsii și confuzie.
- La examinare, pacientul prezintă stare general alterată profund, stare de conștiință modificată, bradicardie și hipertensiune arterială (indicator al creșterii presiunii intracraniene). Semnele Kernig și Brudzinski sau paralizia de nervi cranieni (în special al treilea și al șaselea nerv cranian) sunt prezente la un număr redus dintre pacienții adulți.
- Diagnosticul meningitei pneumococice se bazează pe examinarea LCR, care arată un nivel crescut al proteinelor, număr crescut de leucocite și nivel de glucoză scăzut; agentul etiologic poate fi identificat prin cultură, testarea antigenului sau PCR. O hemocultură pozitivă pentru *S. pneumoniae* asociată cu manifestări clinice de meningită confirmă diagnosticul.

### Alte sindroame invazive

Teoretic, *S. pneumoniae* poate afecta orice organ, cauzând sindroame invazive, incluzând bacteriemia, osteomielita, artrita septică, endocardita, pericardita și peritonita. Abordarea diagnostică esențială este reprezentată de colectarea de fluid de la locul infecției, printr-o tehnică sterilă, și examinarea prin colorație Gram, cultivare și – când este relevant – testarea antigenului capsular sau PCR. Sindromul hemolitic-uremic poate complica boala pneumococică invazivă.

### Sindroame neinvazive

Otita și sinuzita sunt cele mai frecvente sindroame neinvazive cauzate de *S. pneumoniae*; otita este mai frecventă și afectează în special copiii mici. Vezi Cap. 64 pentru mai multe detalii.

## TRATAMENT

### Infecțiile pneumococice

- Penicilina rămâne antibioticul de bază pentru tratamentul bolii pneumococice cauzată de germeni sensibili, cu o doză zilnică variind între 50 000 U/kgcorp în infecțiile minore și 300 000 U/kgcorp în meningită. Alternativele pentru pacienții alergici la penicilină sunt macolidele și cefalosporinele, dar, în rest, nu oferă alte avantaje față de penicilină.
- Tulpinile rezistente la antibioticele  $\beta$ -lactamice sunt în creștere ca frecvență, iar antibioticele recomandate se bazează în mod tipic pe concentrația inhibitorie minimă împotriva germenilor izolați, în special în cazul bolii invazive.

### PNEUMONIA

- *Pacient în ambulator*: amoxicilina (1 g p.o. la 8 ore) este teoretic eficientă în toate cazurile de pneumonie pneumococică. Fluorochinolonele (de exemplu, levofloxacină, 500-750 mg/zi, sau moxifloxacină, 400 mg/zi) sunt, de asemenea, eficiente, deși sunt mult mai scumpe ca amoxicilina. Clindamicina este eficientă în 90% dintre cazuri, iar azitromicina, în 80% dintre cazuri.
- *Pacient spitalizat*: pentru pacienții care nu sunt în stare critică, se recomandă antibiotice  $\beta$ -lactamice – de exemplu, penicilină (3-4 mU i.v. la 4 ore), ampicilină (1-2 g i.v. la 6 ore) sau ceftriaxonă (1 g i.v. la 12 ore).

La pacienții în stare critică, poate fi adăugată vancomicina, utilizarea sa fiind revizuită odată ce sunt disponibile datele de sensibilitate.

- **Durata tratamentului:** nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, dar se recomandă continuarea antibioterapiei cel puțin 5 zile după ce pacientul devine afebril.

## MENINGITA

- Din cauza creșterii prevalenței pneumococilor rezistenți, tratamentul de primă linie include vancomicina (1 g i.v. la 12 ore) plus o cefalosporină de generația a treia (ceftriaxonă 2 g i.v. la 12 ore sau cefotaxim 2 g i.v. la 4 ore). Rifampicina (600 mg/zi) poate substitui cefalosporina de generația a treia la pacienții sensibili la antibiotice  $\beta$ -lactamice.
- Schema de antibiotic trebuie ajustată adecvat când sunt disponibile datele de sensibilitate. Dacă germele izolat este sensibil la penicilină și cefalosporine, se continuă tratamentul cu vancomicină și cefalosporine.
- PL se repetă la 48 de ore dacă microorganismul nu este sensibil la penicilină și informațiile despre sensibilitatea la cefalosporine nu sunt încă disponibile, dacă starea pacientului nu se ameliorează sau se deteriorează, sau dacă pacientul primește dexametazonă, care poate influența evaluarea clinică.
- La adulții cu meningită bacteriană dobândită în comunitate, dexametazona trebuie administrată înainte sau odată cu prima doză de antibiotice; s-a demonstrat că glucocorticoizii reduc rata mortalității, pierderea severă a auzului și sechelele neurologice; ; nu sunt date disponibile care să demonstreze dacă acest tratament are aceleași efecte și la copii.

## ■ PROFILAXIE

- Toți pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani și cei cu vârstă între 2 și 64 de ani care au risc crescut de boală pneumococică trebuie imunizați cu vaccinul antipneumococic polizaharidic 23-valent (PPV23), care conține polizaharide capsulare de la 23 dintre cele mai frecvente serotipuri de *S. pneumoniae*.
  - Persoanele cu vârsta  $> 2$  ani care își mențin un risc crescut trebuie revaccinate la fiecare 5 ani.
  - Persoanele care sunt vaccinate pentru prima dată la o vârstă  $\geq 65$  de ani nu mai trebuie revaccinate.
- Eficacitatea PPV23 este controversată; pare să fie eficient împotriva bolii pneumococice, dar mai puțin eficient sau ineficient împotriva pneumoniei pneumococice nebacteriemice.
- Durata protecției conferite de PPV23 este de aproximativ 5 ani.
- Răspunsul slab la acest vaccin polizaharidic în cazul sugarilor și al copiilor mici impune dezvoltarea de vaccinuri pneumococice conjugate. În SUA se recomandă astăzi vaccinarea de rutină a sugarilor cu vaccinul conjugat PPV13, care conține 13 dintre serotipurile pneumococice.
  - Vaccinurile conjugate pneumococice sunt foarte eficiente, oferind protecție împotriva serotipurilor care produc boala pneumococică invazivă, otita medie, colonizarea nazofaringiană și toate cauzele de deces.



- În SUA, aceste vaccinuri au redus cu 90% boala pneumococică invazivă în cadrul întregii populații, oferind protecție indirectă și adulților nevaccinați.



Pentru mai multe informații, vezi Goldblatt D., O'Brien K. L.: Pneumococcal Infections, cap. 134, p. 1151, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 95

### Infecțiile stafilococice



#### ■ MICROBIOLOGIE

Stafilococii sunt coci Gram-pozitivi, dispuși caracteristic în grămezi (ca niște ciorchini de struguri) la colorația Gram; sunt catalazo-pozitivi (spre deosebire de streptococi), immobili, aerobi și facultativ anaerobi. *Staphylococcus aureus*, care se deosebește de ceilalți stafilococi prin producerea de coagulază, este cea mai virulentă specie.

#### ■ INFECȚIILE CU *S. AUREUS*

##### Epidemiologie

*S. aureus* este o cauză importantă de infecții dobândite în comunitate și cauza principală a infecțiilor nasocomiale.

- *S. aureus* este un component al florei normale la om, cel mai frecvent colonizând nazofaringele anterior, dar și tegumentele (în special la nivelul leziunilor de contiguitate), vaginal, axile, perineul și orofaringele. Zonele colonizate sunt rezervoare pentru viitoare infecții.
- Dintre persoanele sănătoase, 25-50% pot fi colonizate intermitent sau persistent cu *S. aureus*, mai frecvent diabeticii dependenți de insulină, persoanele infectate cu HIV, utilizatorii de droguri injectabile i.v., pacienții hemodializați și cu leziuni cutanate.
- *S. aureus* metilicilino-rezistenți (MRSA) sunt frecvent întâlniți în mediul spitalicesc și prevalența lor a crescut dramatic în comunitate la indivizii fără expunere medicală anterioară.
  - În Stelele Unite, tulpina USA 300 (definită prin electroforeză pe gel în câmp pulsatil) cauzează majoritatea infecțiilor cu MRSA dobândite în comunitate, iar la pacienții cu sistem imunitar competent poate determina infecții severe.
  - Epidemiile de infecții cu MRSA dobândite în comunitate apar în diverse grupuri, cum ar fi prizonierii de război, sportivi și utilizatori de droguri.

##### Patogeneză

*S. aureus* este un agent patogen piogenic, cunoscut pentru capacitatea sa de a induce formarea de abcese.

- **Boala invazivă.** Pentru infecția invazivă cu *S. aureus*, sunt necesari următorii pași (unii dintre ei sau toți):
  - *Colonizare/inoculare.* Bacteriile colonizează suprafețele tisulare sau sunt inoculate direct în țesuturi – de exemplu, ca rezultat al unei excoriații minore sau la nivelul accesului unui cateter i.v.

- *Invazia*: bacteriile se înmulțesc la nivelul locului de infecție și elaborează enzime care ușurează supraviețuirea și răspândirea locală. Izolarea MRSA care determină infecții în comunitate și care produc leukocidina Panton-Valentine a fost legată de infecții mult mai grave.
- *Evitarea mecanismelor de apărare ale gazdei*: *S. aureus* are o microcapsulă care facilitează evitarea apărării gazdei și care are un rol în formarea abcesului. Microorganismele pot supraviețui în stare de repaus în diferite țesuturi și, când condițiile devin favorabile, infecția poate recidiva.
- *Răspândirea metastatică*: *S. aureus* poate supraviețui în PMN și poate folosi aceste celule ca să se răspândească spre alte țesuturi și să le colonizeze.
- **Boala mediată de toxine**. *S. aureus* produce trei tipuri de toxine: citotoxine, superantigene pinogene și toxine exfoliative.
  - Anticorpii antitoxinici protejează împotriva infecției stafilococice mediată de toxine.
  - Enterotoxinele și toxina-1 a sindromului șocului septic (TSST-1) acționează ca „superantigene” sau ca celule T mitogene și cauzează eliberarea de cantități mari de mediatori inflamatori, producând boala multisistemică (ce include febră, erupție și hipotensiune arterială).

### Diagnostic

Infecțiile cu *S. aureus* sunt ușor de diagnosticat prin colorație Gram și examinare microscopică a țesutului afectat:

- Culturile efectuate de rutină din materialele infectate au de obicei rezultate pozitive, chiar când infecțiile sunt localizate extravascular.
- PCR s-a folosit pentru testarea rapidă și este utilizată din ce în ce mai mult.

### Sindroame clinice

**Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi.** *S. aureus* produce o varietate de infecții cutanate caracterizate prin vezicule care conțin puroi, multe dintre ele putând fi cauzate, de asemenea, de streptococi grup A și de alte specii de streptococi. Factorii predispozanți sunt: boli cutanate (de exemplu, eczema), lezarea pielii (de exemplu, un traumatism minor), infecții și igienă personală deficitară.

- Infecțiile pot fi superficiale (de exemplu, foliculita, celulita, impetigo) sau profunde și dureroase (de exemplu, furunculul, carbunculul, hidrosadenita supurativă).
  - Carbunculul (adeseori localizat în zona inferioară a cefei) este mai sever și mai dureros ca un furuncul (infecția profundă a foliculului pilos).
  - Mastita la femeile care alăptează poate varia de la celulită superficială la abces.

**Infecții musculo-scheletice.** Vezi [Cap. 93](#) pentru informații detaliate.

- *S. aureus* este cea mai frecventă cauză de osteomielită, ce apare ca rezultat atât al diseminării hematogene, cât și al extinderii directe prin contiguitate de la un focar de infecție localizat în țesutul moale (de exemplu, ulcer diabetic sau vascular).
  - *Osteomielita hematogenă* la adulți este adesea vertebrală și apare la pacienții cu endocardită, pacienții care fac hemodializă, utilizatorii de droguri injectabile sau diabetici. Pot apărea dureri lombare și febră, dar infecția poate fi și asimptomatică.



- *Abcesul epidural* este o complicație gravă, pacientul putând prezenta tulburări urinare, tulburări ale mersului sau durere radiculară, adăugate simptomelor de osteomielită; afectarea neurologică poate apărea în absența instituirii la timp a tratamentului, care adeseori necesită intervenție chirurgicală.
- Osteomielita apărută prin extindere directă de la o infecție de țesut moale este sugerată de expunerea osului, un tract de drenaj fistulos, întârzierea vindecării sau scurgere purulentă continuă.
- *S. aureus* este cea mai comună cauză de *artrită septică* la nivelul articulațiilor mature atât la adulți, cât și la copii. Artrita septică stafilococică la adulți poate apărea în urma unui traumatism, a unei intervenții chirurgicale sau a diseminării hematogene.
  - Articulațiile cele mai afectate sunt genunchii, șoldurile, umerii și falangele.
  - Examinarea lichidului sinovial evidențiază  $> 50\ 000$  PMP/ $\mu$ L și coci gram-pozitivi în ciorchine la colorație Gram.
- *Piomiozita*, o infecție a mușchilor scheletici care apare în special în zonele tropicale și la pacienții cu sistem imunitar compromis (de exemplu, pacienții infectați cu HIV), se manifestă cu febră, edem și durere la nivelul mușchiului implicat și este cauzată de obicei de *S. aureus*.

### Infecțiile tractului respirator

- Nou-născuții și sugarii pot prezenta infecții grave caracterizate prin: febră, dispnee și insuficiență respiratorie; pneumotocelele (cavități cu pereți subțiri care conțin aer), pneumotoraxul sau empiemul sunt complicații cunoscute.
- Pneumonia dobândită în comunitate urmează de obicei după o infecție virală (de exemplu, după gripă) și se manifestă cu febră, spută sangvinolentă, pneumotocele sau infiltrate pulmonare multiple neuniforme în câmpul pulmonar mijlociu.
- Pneumonia nazocomială apare de obicei la pacienții intubați.
  - Manifestările clinice sunt asemănătoare pneumoniei de alte etiologii.
  - Pacientul produce un volum crescut de spută purulentă și prezintă febră, infiltrate pulmonare noi și insuficiență respiratorie.

**Bacteriene și sepsis.** Incidența infectării metastatice în timpul bacteriemiei a fost estimată la 31%.

- Cele mai frecvent infectate sunt: oasele, articulațiile, rinichii și plămânii.
- Bacteriemia cu *S. aureus* se asociază cu diabetul zaharat, infecția cu HIV și insuficiența renală, crescând riscul de complicații.

### Endocardita infecțioasă (vezi, de asemenea, [Cap. 89](#))

*S. aureus* este cauza principală a endocarditei, reprezentând 25-35% dintre cazuri.

- Incidența este în creștere, fiind mai frecventă la consumatorii de droguri injectabile, pacienții care fac hemodializă, pacienții cu valve proteice sau cei cu sistem imunitar compromis.
- Rata mortalității variază între 20% și 40% în pofida disponibilității de antibiotice eficiente.
- Cele patru localizări ale endocarditei cu *S. aureus* sunt: (1) endocardita cordului drept, care apare frecvent la consumatorii de droguri injectabile; (2)

endocardita cordului stâng pe valve native; (3) endocardita pe valve proteice; și (4) endocardita nazocomială.

**Infecțiile tractului urinar.** ITU cauzate de *S. aureus* sunt rare și sugerează diseminare hematogenă.

**Infecții legate de dispozitive proteice.** În comparație cu stafilococi coagulazo-negativi, *S. aureus* cauzează o boală acută mai severă, cu manifestări localizate și sisteme care au tendință de progresie rapidă. Tratamentul implică de obicei extragerea dispozitivului proteic.

**Infecțiile cu MRSA care determină infecții în comunitate.** Deși pielea și țesuturile moi sunt cel mai frecvent afectate de acest tip de stafilococi, 5-10% dintre aceste infecții sunt invazive și potențial foarte grave (de exemplu, fasciita necrozantă, pneumonia necrotică, septicemia, purpura fulminans).

**Boala mediată de toxine.** Fiecare clasă de toxine produse de *S. aureus* determină un sindrom caracteristic.

- **Toxiinfecția alimentară stafilococică:** rezultă prin inocularea *S. aureus* producător de toxine în alimente de către un purtător care manipulează alimentele; toxina este elaborată ulterior în alimentele care favorizează creșterea microorganismului (de exemplu, creme, salată de cartofi, carne procesată).
  - Toxina, care este stabilă la căldură, nu este distrusă chiar dacă temperatura ridicată omoară bacteriile.
  - Deoarece boala este produsă de o toxină puternică, debutul este rapid și exploziv, apărând în 1-6 ore după ingestia alimentului contaminat.
  - Semnele și simptomele majore sunt: greața și vărsăturile, dar pot apărea și diaree, hipotensiune arterială și deshidratare. Febra este absentă.
  - Simptomele se ameliorează în 8-10 ore; tratamentul este de susținere.
- **Sindromul șocului toxic (SST):** este produs de o enterotoxină (SST nelegat de perioada menstruală) sau TSST-1 (unele cazuri nelegate de perioada menstruală și > 90% la femeile la menstruație).
  - Cu toate că toxina specifică poate fi diferită, manifestările clinice sunt similare la cazurile ce apar în timpul și la cele care apar în afara perioadei menstruale.
  - Diagnosticul se bazează pe o constelație de caracteristici clinice. În **Tabelul 95-1** este redată definiția cazului pentru SST stafilococică.
  - Cazurile legate de perioada menstruală debutează la 2-3 zile după instalarea menstriei.
  - Boala apare doar la pacienții care nu au anticorpi împotriva toxinei.
- **Sindromul stafilococic al pielii opărite:** afectează cel mai frecvent nou-născuții și copiii. Se caracterizează prin piele fragilă, cu bule dureroase, cu pereți groși, pline cu lichid, continuând cu exfolierea pielii pe suprafețe mari. Semnul Nikolski este pozitiv (presiune ușoară pe o bulă determină ruperea acesteia, rezultând denudarea pielii subiacente).

## Profilaxie

Spălarea atentă a mâinilor și procedurile de izolare adecvate previn răspândirea infecției cu *S. aureus*. Eliminarea stafilococilor din nazofaringele purtătorilor (de exemplu, cu mupirocin) a redus incidența infecției postchirurgicale și frecvența infecției la pacienții care fac hemodializă și dializă peritoneală.



## TABELUL 95-1 SINDROMUL ȘOCULUI SEPTIC CU *S. AUREUS*: DEFINIȚIA CAZULUI

1. Febră, temperatură  $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$  ( $\geq 102^{\circ}\text{C}$ )
2. Hipotensiune arterială: tensiune arterială sistolică  $\leq 90\text{ mmHg}$ ; sau hipotensiune ortostatică (scăderea ortostatică a tensiunii arteriale diastolice cu  $\geq 15\text{ mmHg}$ , amețeli sau sincopă în ortostatism).
3. Erupecie maculară difuză, cu apariția descuamării la 1-2 săptămâni de la debut (inclusiv palmele și tălpile).
4. Afectare multisistemică ( $\geq 3$  dintre următoarele):
  - a. Hepatic: nivelurile bilirubinei sau ale transaminazelor de cel puțin două ori mai mari decât limita superioară a normalului.
  - b. Hematologic: trombocitopenie ( $\leq 100\,000/\mu\text{L}$ )
  - c. Renal: nivelurile serice ale urinei sau creatininei de cel puțin două ori mai mari decât limita superioară a normalului.
  - d. Mucoase: hipermemia mucoasei vaginale, orofaringiene sau conjunctivale.
  - e. GI: vărsături sau diaree la debutul bolii.
  - f. Muscular: mialgii severe sau niveluri serice ale creatin-fosfokinazei de cel puțin două ori mai mare decât valorile normale maxime.
  - g. SNC: dezorientare sau alterarea stării de conștiență, dar fără semne neurologice de focar în absența febrei și a hipotensiunii arteriale.
5. Teste serologice sau alte teste negative pentru rujeolă, leptospiroză și febra pătată a munților Stâncoși, ca și hemoculturi și culturi din LCR negative pentru alte microorganisme în afară de *S. aureus*.

Sursă: M. Whaston și colab.: *Case definitions for public health surveillance*. MMWR 39:1, 1990; cu permisiune.

## ■ INFECȚII DETERMINATE DE STAFILOCOCCII CUAGULAZO-NEGATIVI (SCoN)

### Microbiologie

SCoN sunt, în general, mai puțin virulenți ca *S. aureus*, dar sunt cauze importante și frecvente ale infecțiilor dispozitivelor proteice.

- Dintre SCoN, *S. epidermidis* cauzează cel mai frecvent infecțiile. Acest microorganism este un constituent normal al florii tegumentare, orofaringiene și vaginale.
- *S. saprophyticus* produce ITU.
- *S. lugdunensis* și *S. schleiferi* sunt mai virulente decât alte specii de SCoN, cauzând infecții grave, posibil din cauza faptului că au apărut mai mulți factori de virulență cu *S. aureus* în comparație cu alte specii de SCoN.

### Patogeneza

SCoN sunt adaptați pentru a cauza infecția dispozitivelor proteice deoarece produc un polizaharid extracelular (glicolix sau „noroi”) care formează un biofilm pe suprafața dispozitivului, protejând bacteriile de apărarea gazdei, ca și de acțiunea antibioticelor, permițând supraviețuirea acestora.

### Sindroame clinice

SCoN produc diverse infecții legate de dispozitivele medicale. Semnele infecției localizate sunt subtile, evoluția bolii este lentă, iar manifestările sistemice sunt limitate. Pot apărea febră și leucocitoză ușoară. Infecțiile care nu se asociază cu dispozitive medicale sunt rare, dar până la 5% dintre cazurile de endocardită pentru valve native sunt cauzate de SCoN în unele stadii.

## Diagnostic

SCoN sunt detectați ușor prin metodele standard, dar deosebirea dintre infecție și colonizare este adeseori problematică deoarece SCoN sunt contaminați comuni ai hemoculturilor și ai altor locuri de recoltare. Doar 10-25% dintre hemoculturile pozitive pentru SCoN reflectă bacteriemia adevărată.

## TRATAMENT Infecțiile stafilococice

- Colecțiile care supurează trebuie drenate chirurgical. Apariția MRSA care determină infecții comunitare a sporit importanța materialului de cultură din toate colecțiile pentru a identifica microorganismul și pentru a-i determina sensibilitatea antimicrobiană.
- În majoritatea cazurilor de infecție la nivelul dispozitivelor medicale, acestea trebuie îndepărtate, deși unele infecții cu SCoN pot fi tratate medical.
- Tratamentul antibiotic pentru infecția cu *S. aureus* este în general de lungă durată (4-8 săptămâni), în special când hemoculturile rămân pozitive la 48-96 de ore după inițierea terapiei, dacă infecția a fost dobândită în comunitate, dacă focarul de infecție nu este îndepărtat sau dacă apar complicații cutanate sau embolice. În cazul pacienților cu sistem imunitar competent, pentru care se preconizează un tratament de scurtă durată, este obligatorie efectuarea unei ecocardiograme transesofagiene pentru a exclude endocardita.
- Tratamentul antibiotic pentru infecțiile stafilococice grave este sintetizat în Tabelul 95-2.
  - Antibioticele  $\beta$ -lactamice rezistente la penicilinoză, de exemplu, nafcilină, oxacilină și cefalosporinele, sunt foarte eficiente împotriva tulpinilor rezistente la penicilină.
  - Incidența MRSA este crescută în spitale și au fost descrise și tulpini rezistente total sau parțial la vancomicină. În general, vancomicina este un bactericid mai puțin fiabil față de  $\beta$ -lactami și trebuie utilizat doar când este absolut indicată.
  - Dintre agenții antistafilococici nou introduși, daptomicina este bactericidă, dar nu este eficientă în infecțiile pulmonare; quinupristina/dalfopristina este în mod tipic bactericidă, dar este doar bacteriostatică împotriva microorganismelor rezistente la eritromicină sau clindamicină; linezolidul este bacteriostatic și prezintă biodisponibilitate după administrarea orală sau parenterală; televancinul – un derivat al vancomicinei – este activ împotriva tulpinilor cu sensibilitate redusă la vancomicină (VISA). Tigeciclina, un analog al minociclonei cu spectru larg de acțiune – este bacteriostatic împotriva MRSA.
  - Alte alternative sunt chinolonele, dar rezistența la aceste medicamente este în creștere, în special în cazul tulpinilor MRSA.
  - Trimetoprim-sulfametazonazol (TMP-SMX) și minociclina au fost utilizate cu succes în tratamentul infecțiilor cu MRSA în cazurile de toxicitate sau intoleranță la vancomicină.
  - Deși s-au folosit și combinații de medicamente (de exemplu, rifampicină, aminoglicozide, acid fusidic), studiile clinice au demonstrat beneficii terapeutice.

Considerații speciale pentru tratament:

- Infecțiile necomplicate ale pielii și ale țesuturilor moi: de obicei, se folosesc antibiotice cu administrare p.o.

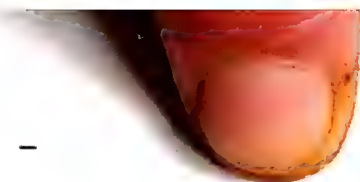


**TABELUL 95-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC PENTRU INFECȚIILE STAFILOCOCICE<sup>a</sup>**

Sensibilitatea/rezistența microorganismului	Medicamentul de elecție	Alternativă(e)	Comentarii
<b>Tratament parenteral pentru infecții grave</b>			
Sensibil la penicilină	Penicilină G (4 mU la 4 ore)	Nafcilină sau oxacilină (2 g la 4 ore), cefazolină (2 g la 8 ore <sup>b</sup> )	Mai puțin de 5% dintre microorganisme sunt sensibile la penicilină.
Sensibil la meticilină	Nafcilină sau oxacilină (2 g la 4 ore)	Cefazolin (2 g la 8 ore <sup>b</sup> ), vancomicină (15-20 mg/kg corp la 8-12 ore <sup>b</sup> )	Pacienții alergici la penicilină pot fi tratați cu cefalosporină dacă alergiile nu implică o reacție anafilactică sau accelerată; desensibilizarea la $\beta$ -lactami este indicată în cazuri selectate de infecție gravă când este necesară activitate bactericidă maximă (de exemplu, endocardită pe valve proteice <sup>d</sup> ). $\beta$ -lactamaza tip A hidrolizează rapid cefazolina, reducându-i activitatea în endocardită. Vancomicina este o opțiune mai puțin eficientă.
Rezistent la meticilină	Vancomicină (15-20 mg/kg corp la 8-12 ore <sup>b</sup> )	Daptomicină (6 mg/kg corp pe zi <sup>b,c</sup> ) pentru bacteriemie, endocardită și infecții cutanate complicate; 400 mg la 12 ore pentru infecțiile cutanate necomplicate; quinupristină/dalfopristină (7,5 mg/kg corp la 8 ore)	Este necesară testarea sensibilității înainte de a folosi un medicament alternativ. Antibioticele adjuvante (care trebuie utilizate doar în combinație cu alți agenți antimicrobieni) includ: gentamicină (1 mg/kg corp la 8 ore <sup>b</sup> ), rifampicină (300 mg p.o. la 8 ore) și acidul fusidic (500 mg la 8 ore). Pentru anumite infecții grave, se utilizează daptomicină în doze mari. Quinupristina/dalfopristina este bactericidă pe tulpinile meticilion-rezistente, cu excepția cazului în care tulpina este rezistentă la eritromicină sau clindamicină. În multe cazuri, eficacitatea terapiei adjuvante nu este bine stabilită. Atât linezolidul, cât și quinupristina/dalfopristina au avut in vitro activitate împotriva majorității tulpinilor VISA și VRSA. Vezi nota de subsol pentru tratamentul endocarditei pe valve proteice <sup>d</sup> .
Rezistent la meticilină, cu rezistență completă sau parțială la vancomicină <sup>e</sup>	Incet	La fel ca la tulpinile rezistente la meticilină; se verifică sensibilitatea la antibiotic	La fel ca la tulpinile rezistente la meticilină; se verifică sensibilitatea la antibiotic

Nu se cunoaște încă  
(terapie empirică)

Vancomicină (15-20 mg/  
kg corp la 8-12 ore<sup>b</sup>) –



Tratamentul empiric se administrează când nu este cunoscută sensibilitatea microorganismului. Vancomicina asociată sau nu cu un aminoglicozid se recomandă pentru suspiciunea de infecție comunitară sau nasocomială cu *S. aureus* din cauza frecvenței crescute în comunitate a tulpinilor rezistente la meticilină.

#### Tratament oral pentru infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi

Sensibil la meticilină

Dicloxacină (500 mg la 6  
ore), cefalexină (500 mg  
la 6 ore)

Minociclină sau doxaci-  
clină (100 mg la 12 ore<sup>b</sup>),  
TMP-SMX (1-2 table-  
te DS la 12 ore), clindami-  
cină (300-450 mg/kg corp  
la 8 ore)

Este important să se cunoască sensibilitatea microorganismului la antibiotic în-  
tr-o anumită zonă geografică. Trebuie efectuate culturi din toate secrețiile.

Rezistent la meticilină

Clindamicină (300-450  
mg/kg corp la 8 ore),  
TMP-SMX (1-2 tablete  
DS la 12 ore), minocicli-  
nă sau doxaciclină (100  
mg la 12 ore<sup>b</sup>), linzolid  
(400-600 mg la 12 ore)

Este important să se cunoască sensibilitatea microorganismului la antibiotic în-  
tr-o anumită zonă geografică. Trebuie efectuate culturi din toate secrețiile.

<sup>a</sup> Doza recomandă este pentru adulți cu funcție normală renală și hepatică.

<sup>b</sup> Doza trebuie ajustată pentru pacienții cu clearance la creatină redus.

<sup>c</sup> Daptomicina nu se administrează în caz de pneumonie.

<sup>d</sup> Pentru tratamentul endocarditei pe valve proteice, se recomandă asocierea de gentamicină (1 mg/kg corp la 8 ore) și rimfampicină (300 mg p.o. la 8 ore), cu ajustarea dozei de gentamicină dacă rata clearance-ului la creatinină este scăzută.

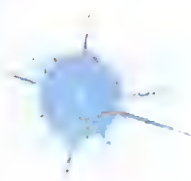
<sup>e</sup> Au fost raportate cazuri de infecții clinice cu *S. aureus* rezistent la vancomicină.

**Abrevieri:** TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; DS, tabletă forte; VISA, *S. aureus* rezistent parțial la vancomicină; VRSA, *S. aureus* rezistent complet la vancomicină.

**Sursă:** modificat după F. D. Lowi: *N Engl J Med* 339:520, 1998 (© 1998 Massachusetts Medical Society) și D. L. Stevens și colab.: *Clin Infect Dis*, 41:1373, 2006, și *Med Lett* 48:134, 2006.



- *Endocardita pe valve native*: pentru stafilococii aurii sensibili la meticilină, se recomandă un antibiotic  $\beta$ -lactamic, iar pentru MRSA se recomandă vancomicina (1 g la 12 ore). Tratamentul trebuie continuat 4-6 săptămâni.
- *Endocardita pe valve proteice*: la antibiotice, se asociază intervenția chirurgicală. Se recomandă un  $\beta$ -lactam (sau vancomicina dacă este vorba de MRSA) asociat cu gentamicină și rifampicină.
- *Osteomieliță hematogenă sau artrita septică*: pentru copii, se recomandă ca tratamentul să dureze 4 săptămâni, dar la adulți antibioticul trebuie administrat mai mult timp. Infecția articulară necesită aspirație sau artroscopii repetate pentru a preveni lezarea cauzată de celulele inflamatorii.
- *Osteomieliță cronică*: în majoritatea cazurilor, în plus față de antibioterapie – este necesară debridarea chirurgicală.
- *Infecția pe articulații protezate*: s-a folosit cu succes combinația ciprofloxacina plus rifampicină, în special când proteza nu a putut fi îndepărtată.
- SST: tratamentul de susținere, îndepărtarea tampoanelor și debridarea focarului infecțios sunt cele mai importante manevre. Rolul antibioticelor este mai puțin clar, dar se recomandă combinația clindamicină/o penicilină semisintetică.
  - Clindamicina se recomandă pentru că este un inhibitor al sintezei proteice și s-a demonstrat că, in vitro, scade sinteza de toxine; eficacitatea ei in vivo este mai puțin clară.
  - Pot fi utile și imunoglobulinele i.v.



Pentru mai multe informații, vezi Lowy F. D.: Staphylococcal Infections, cap. 135, p. 1160, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 96

### Infecțiile streptococice/ enterococice, difteria și alte infecții cauzate de *Corynebacterium* și specii înrudite

#### INFECȚIILE STREPTOCOCICE ȘI ENTEROCOCICE

##### MICROBIOLOGIE

Streptococii și enterococii sunt coci Gram-pozitivi care formează lanțuri când cresc în medii lichide.

- Când sunt cultivați pe medii de sânge cu agar, pot apărea trei pattern-uri hemolitice.
  - $\alpha$ -hemoliza duce la o hemoliză parțială, imprimând o tentă verzuie pe mediile cu agar. Acești streptococci includ *S. pneumoniae* și streptococii viridans.

- $\beta$ -hemoliza constă în hemoliza completă în jurul coloniei bacteriene. Din această categorie fac parte streptococii aparținând grupurilor Lancefield A, B, C și G. Clasificarea Lancefield se bazează pe antigenele hidrocarbo-nate din peretele celular bacterian.
- $\gamma$ -hemoliza descrie absența activității hemolitice și este tipică pentru ente-rococi, streptococi grup D non enterococici și streptococi anaerobi.
- Streptococii și enterococii colonizează tracturile respirator, GI și genito-uri-nar ca parte a florei normale. Câteva dintre aceste specii sunt, de asemenea, importante cauze de afecțiuni la om.

## ■ STREPTOCOCII GRUP A (SGA)

### Epidemiologie și patogeneză

SGA (*S. pyogenes*) cauzează infecții supurative și se asociază cu sindroame postinfecțioase de tipul reumatismului articular acut (RAA) și glomerulonefritei poststreptococice (GNPS).

- Până la 20% dintre persoane prezintă colonizare faringiană asimptomatică cu SGA.
  - Faringita cauzată de SAG este una dintre cele mai frecvente infecții bac-teriene în copilărie.
  - 20-40% dintre toate cazurile de faringită exsudativă la copiii cu vârsta > 3 ani sunt determinate de SAG.
- Incidența infecțiilor determinate de SAG este de zece ori mai mare în țările slab dezvoltate comparativ cu cele industrializate. Pe tot globul, SAG contri-buie la aproximativ 500 000 de decese anual.
- Proteina majoră de suprafață (proteina M) și capsula polizaharidică cu acid hialuronic conferă SAG rezistență la fagocitoză și distrugere.
- SAG produc un număr mare de componente extracelulare care au un rol im-portant în toxicitatea locală și sistemică; printre acestea se numără: strepto-lizinele S și O, streptokinazele, AND-azele și exotoxinele pirogene (care pro-duc rash-ul din scarlatină și contribuie la patogeniza sindromului șocului toxic și a fasciitei necrozante).
- Calea de răspândire este de obicei prin picături respiratorii, deși sunt bine descrise și alte mecanisme.

### Manifestări clinice

**Faringita** După perioada de incubație de 1-4 zile, pacientul prezintă dureri în gât, febră, frisoane, stare de rău și manifestări gastrointestinale.

- Examenul fizic evidențiază mucoasă faringiană intens hiperemică și edemațiată, exsudat purulent la nivelul peretelui posterior al faringelui și al pilierilor amigdalieni, și adenopatie cervicală anterioară dureroasă.
- Dacă pacientul prezintă coriză, răgușeală, conjunctivită sau ulcerații mucoa-se, diagnosticul cel mai probabil este faringita virală.
- Cultura din exsudatul faringian este metoda standard pentru diagnostic.
  - Latex aglutinarea sau testele imunologice enzimatică au o specificitate mai înaltă (peste 95%) și pot stabili un diagnostic rapid și definitiv.
  - Având în vedere sensibilitatea variabilă (55-90%), un test de diagnostic rapid negativ trebuie confirmat cu o cultură faringiană.



**TABELUL 96-1 TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU STREPTOCOCI GRUP A**

Infecție	Tratament <sup>a</sup>
Faringită	Benzatin-penicilină G, 1,2 milioane de unități, i.m.; sau penicilină V, 250 mg p.o. × 3/zi sau 500 mg p.o. × 2/zi, 10 zile (Copii < 27 kg: benzatin-penicilină G, 600 000 de unități, i.m.; sau penicilină V, 250 mg p.o. × 2-3/zi, 10 zile)
Impetigo	Același ca la faringită
Erizipel/celulită	Sever: penicilină G, 1-2 milioane de unități i.v. la 4 ore Ușor spre moderat: procain-penicilină, 1,2 milioane de unități, i.m. x 2/zi
Fasciită necrozantă/miozită	Debridare chirurgicală plus penicilină G, 2-4 milioane de unități i.v. la 4 ore; plus clindamicină 600-900 mg la 8 ore
Pneumonie/empiem	Penicilină G, 2-4 milioane de unități i.v. la 4 ore; plus drenajul empiemului
Sindromul șocului septic streptococic	Penicilină G, 2-4 milioane de unități i.v. la 4 ore; plus clindamicină 600-900 mg la 8 ore; plus imunoglobulineb i.v., 2 g/kgcorp într-o singură zonă

<sup>a</sup> Alergie la penicilină: o cefalosporină de prima generație, de exemplu cefalexină sau cefadroxil, poate înlocui penicilina în cazul alergiei dacă natura acesteia nu este de tipul reacției de sensibilitate imediată (anafilaxie sau urticarie) sau al altor manifestări potențial amenințătoare pentru viață (de exemplu, rash sever sau febră). Agenții alternativi pentru terapia orală sunt eritromicina (10 mg/kgcorp p.o. x 4/zi până la maximum 250 mg per doză) și azitromicina (5 zile de tratament cu o doză de 12 mg/kgcorp o dată pe zi, până la maximum 500 mg/zi). Vancomicina este o alternativă pentru terapia parenterală.

<sup>b</sup> Nu s-a demonstrat eficacitatea, dar tratamentul este recomandat de unii specialiști.

### TRATAMENT Faringita SAG

- Vezi **Tabelul 96-1** pentru recomandările de tratament.
  - Scopul tratamentului este de a preveni complicațiile supurative (de exemplu, limfadenita, abcese, sinuzita, bacteriemia, pneumonia) și RAA; tratamentul nu pare să reducă durata simptomelor sau să prevină GNPS.
  - Nu se recomandă efectuarea de rutină a culturilor de control după tratament.
- De obicei, nu este necesar tratament pentru purtătorii de SAG asimptomatici; totuși, când pacientul reprezintă o potențială sursă de infecție pentru alte persoane (de exemplu, personalul medical), se administrează penicilină V (500 mg p.o. x 4/zi, 10 zile) cu rifampicină (600 mg p.o. x 2, în ultimele 4 zile).

**Scarlatina** Scarlatina reprezintă o infecție streptococică – în special faringiană – însoțită de un rash caracteristic. În ultimii ani, scarlatina a devenit mai puțin frecventă.

- Rash-ul apare în mod tipic în primele 2 zile de boală, în partea superioară a trunchiului, apoi cuprinde extremitățile, dar menajează palmele și plantele. Rash-ul conferă pielii aspectul, caracteristic la pipăit, de „șmirghel”.
- Semnele asociate includ: limba zmeurie (papile mărite pe o limbă încărcată) și liniile lui Pastia (accentuarea rash-ului la nivelul plicilor tegumentare).
- Rash-ul diminuează în 6-9 zile, și este urmat de descumarea palmelor și a plantelor.

**Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi** Vezi [Cap. 99](#) pentru mai multe informații despre manifestările clinice și tratament.

- **Impetigo:** infecție superficială a pielii, impetigo apare mai frecvent la copiii mici în timpul lunilor mai călduroase sau la cei care trăiesc în climat cald și în condiții igienice precare.
  - Leziunile papulare roșii se transformă în pustule care, în final, capătă aspect caracteristic de cruste „în fagure de miere”; afectează de obicei fața, în special în jurul nasului și al gurii, și picioarele. De obicei, pacienții sunt afebrili.
  - Impetigo determinat de SGA se asociază cu GNPS.
  - Pentru tratament, vezi Tabelul 96-1. Având în vedere că a crescut numărul cazurilor de impetigo determinat de *Staphylococcus aureus*, tratamentul antibiotic empiric trebuie să acopere atât SGA, cât și *S. aureus*.
    - Astfel, se utilizează dicloxacilina sau cefaloxina (250 mg p.o. x 4/zi, 10 zile).
    - Unguentul cu mupirocină este, de asemenea, eficient.
- **Celulita:** celulita SGA apare în locurile anatomice în care drenajul limfatic normal a fost întrerupt (de exemplu, din cauza unei intervenții chirurgicale sau a unei celulite anterioare). Microorganismul poate pătrunde printr-o breșă în bariera dermică, situată la o anumită distanță de localizarea celulitei.
  - SGA pot cauza dezvoltarea rapidă a infecției plăgii chirurgicale, cu apariția unui exsudat subțire.
  - **Erizipelul** este o formă de celulită caracterizat prin durere, febră și debut acut al unei tumefieri de un roșu aprins, bine delimitată de pielea normală din jur.
    - De obicei, sunt implicate regiunea malară a feței și extremitățile inferioare; este cauzat aproape întotdeauna de SGA.
    - Pielea are frecvent aspectul de „coajă de portocală”, iar la 2-3 zile după debut pot apărea bule sau pustule.
  - Pentru tratamentul erizipelului sau al celulitei, cunoscute ca fiind determinate de SGA, vezi Tabelul 96-1; tratamentul empiric trebuie direcționat pe SGA și *S. aureus*.
- **Fasciita necrozantă:** vezi [Cap. 93](#) pentru detalii. SGA cauzează aproximativ 60% dintre cazurile de fasciită necrozantă. Pentru tratament, vezi Tabelul 96-1.

**Pneumonia și empiemul** SGA este o cauză ocazională de pneumonie la pacienții anterior sănătoși.

- Pacienții prezintă durere pleuritică, febră, frisoane și dispnee; aproximativ 50% dintre pacienți prezintă asociat efuziune pleurală care – spre deosebire de efuziunile parapneumonice sterile din pneumonia pneumococică – sunt aproape întotdeauna infectate și de aceea trebuie drenate precoce pentru a evita închistarea.
- Pentru tratament, vezi Tabelul 96-1.





**TABELUL 96-2** DEFINIȚIE DE CAZ PROPUȘĂ PENTRU SINDROMUL ȘOCULUI TOXIC STREPTOCOCIC<sup>a</sup>

- I. Izolarea streptococilor grup A (*S. pyogenes*)
  - A. Din zone normal sterile
  - B. Din zone nesterile
- II. Semne clinice de severitate
  - A. Hipotensiune arterială și
  - B. Două sau mai multe dintre următoarele semne:
    1. Insuficiență renală
    2. Coagulopatie
    3. Afectare hepatică
    4. Sindromul detresei respiratorii a adultului
    5. Erupecie maculară eritematoasă generalizată, care se poate descuama
    6. Necroza țesuturilor moi, inclusiv fasciita necrozantă, miozita sau cangrena

<sup>a</sup> Îndeplinirea criteriilor de boală IA, IIA și IIB denumește cazul *sigur*. Îndeplinirea criteriilor de boală IB, IIA și IIB denumește cazul *probabil* dacă nu s-a identificat o altă etiologie.

**Sursă:** modificat după Working Group on Severe Streptococcal Infections, JAMA 269:390, 1993.

**Bacteriemia** În majoritatea cazurilor de bacteriemie cu SGA, focarul este ușor identificabil. Bacteriemia apare ocazional în celulită și mai frecvent la pacienții cu fasciită necrozantă.

- Bacteriemia fără sursă identificabilă trebuie să ridice suspiciunea de endocardită, abces ocult sau osteomielită.

**Sindromul șocului toxic** Spre deosebire de pacienții cu SST cauzat de *S. aureus*, cei cu SST streptococic nu prezintă rash, dar au bacteriemie și infecție de țesuturi moi (celulită, fasciită necrozantă sau miozită).

- În **Tabelul 96-2** este prezentată definiția de caz propusă pentru SST streptococic.
- Rata mortalității pentru SST streptococic este de aproximativ 30%, cele mai multe decese fiind cauzate de șoc și insuficiență respiratorie.
- Pentru tratament, vezi Tabelul 96-1.

### Profilaxie

Deși contactele domiciliare ale pacienților cu infecție SGA invazivă au un risc crescut de infectare, rata de atac este suficient de scăzută astfel încât profilaxia antibiotică nu se recomandă în mod obișnuit.

### ■ STREPTOCOCII DE GRUP C ȘI G

- Streptococii de grup C și G determină infecții similare celor produse de SGA incluzând celulită, bacteriemie (în special la pacienții vârstnici sau cronici), pneumonie și infecții ale țesuturilor moi.
- Tulpinile care formează colonii mici (< 0,5 mm) pe sânge agar sunt în general produse de grupul *S. milleri* (*S. intermedius*, *S. anginosus*); streptococii C și G grupați în colonii mari sunt astăzi considerați o specie unică (*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*).

- Tratamentul este același ca pentru sindroamele similare produse de SGA.
  - Deși nu s-a dovedit superioară, adăugarea de gentamicină (1 mg/kg corp i.v. la 8 ore) este recomandată de unii specialiști pentru endocardita sau artrita septică produse de streptococii de grup C sau G din cauza răspunsului clinic slab la penicilină administrată singură.
  - Pentru vindecare, pacienții cu infecție articulară necesită aspirații repetate sau drenaj deschis.

### ■ STREPTOCOCII DE GRUP B (SGB)

- SGB reprezintă cauza majoră a meningitei și a septicemiei la nou-născuți și o cauză comună a febrei perinatale la femei.
  - Aproximativ 50% dintre copiii născuți pe cale vaginală de mame purtătoare colonizate cu SGB (5-40% dintre femei), dar doar 1-2% dezvoltă infecție.
  - În cazul colonizării materne, riscul de infecție neonatală cu SGB este crescut în cazul nașterii premature sau al rupturii premature de membrane (> 24 de ore înainte de naștere), al travaliului prelungit, al febrei materne sau al corioamniotitei.
- Screeningul prenatal extins pentru SGB au redus incidența infecției neonatale la 0,8 cazuri la 1 000 de nou-născuți vii; în prezent, adulții prezintă un număr mai mare de infecții invazive cu SGB comparativ cu nou-născuții.

### Infecțiile neonatale

- *Infecțiile cu debut precoce* apar în prima săptămână de viață (vârsta medie, 20 de ore). Infecția este dobândită în timpul nașterii de la microorganismele care colonizează tractul genital al mamei.
  - Nou-născutul prezintă semne de detresă respiratorie, letargie și hipotensiune arterială.
  - Bacteriemia apare în aproximativ 100% dintre cazuri, pneumonia la o treime și meningita în aceeași proporție.
- *Infecțiile cu debut tardiv* apar la sugari cu vârsta cuprinsă între o săptămână și 3 luni (vârsta medie, 3-4 săptămâni). Microorganismul poate fi dobândit în timpul nașterii sau mai târziu, prin contactul cu o sursă colonizată.
  - Meningita este manifestarea cea mai frecventă.
  - Sugarii prezintă letargie, febră, stare de iritabilitate, refuzul alimentației și, ocazional, convulsii.

### TRATAMENT

#### Infecțiile neonatale cu SGB

- Penicilina este medicamentul de elecție pentru infecțiile cu SGB.
  - Tratamentul empiric pentru suspiciunea de septicemie bacteriană constă în ampicilină și gentamicină, în timp ce se așteaptă rezultatele culturilor.
  - Mulți medici continuă să administreze gentamicină până la ameliorarea stării pacientului.

### Profilaxie

- Identificarea mamelor cu risc crescut și administrarea profilactică de ampicilină sau penicilină în timpul travaliului reduc riscul de infecție neonatală.
- În prezent, se recomandă screeningul matern pentru colonizare anogenitală cu SGB între săptămânile 35-37 de sarcină.



- Femeile care au născut un copil cu infecție SGB, care au istoric de bacteriurie cu SGB în timpul sarcinii sau cele la care nu s-au efectuat culturi, dar care au unul dintre factorii de risc menționați mai sus trebuie să primească profilaxie intrapartum (de obicei, 5 milioane de unități de penicilină G, urmat de 2,5 milioane la 4 ore, până la naștere).
  - Cefazolina se administrează femeilor alergice la penicilină care au un risc scăzut de anafilaxie.
  - Dacă mama are risc de anafilaxie și izolatul SGB este cunoscut ca sensibil, se poate folosi clindamicina sau eritromicina; în caz contrar, se poate administra vancomicină.

### Infecțiile la adulți

Majoritatea infecțiilor cu SGB la adulți sunt legate de sarcină și de naștere. Alte infecții cu SGB apar la pacienții vâstnici, în special la cei cu afecțiuni subiacente (de exemplu, diabet zaharat sau cancer).

- Cele mai frecvente infecții cu SGB sunt: celulita, infecția țesuturilor moi, infecțiile de tract urinar (ITU), pneumonia, endocardita și artrita septică.
- Ca tratament, se recomandă penicilina (12 milioane de unități pe zi pentru infecțiile localizate și 18-24 milioane de unități pe zi pentru endocardită sau meningită, în doze divizate). Vancomicina este o alternativă acceptabilă pentru pacienții alergici la penicilină.
- Recăderea sau recidiva infecției apare la aproximativ 4% dintre cazuri.

### ■ STREPTOCOCCI DE GRUP D NONENTEROCOCICI

Cei mai importanți streptococi de grup D nonenterococici care cauzează infecții la om sunt: *S. gallolyticus*, *S. pasteurianus*, *S. infantarius* și *S. lutetiensis* (clasificați anterior împreună ca *S. bovis*).

- Aceste microorganisme sunt asociate cu neoplasme GI și alte afecțiuni intestinale, care au fost găsite la  $\geq 60\%$  dintre pacienții cu endocardită determinată de streptococi grup D.
- Cu excepția endocarditei enterococice, endocardita determinată de streptococi grup D poate fi tratată eficient cu penicilină.

### ■ STREPTOCOCCI VIRIDANS

- Majoritatea streptococilor viridans fac parte din flora orală normală, care populează dinții și gingiile. Traumatismele minore (de exemplu, periajul dentar sau folosirea aței dentare) pot cauza bacteriemie tranzitorie.
- Streptococii viridans au predilecția de a determina endocardită. Mai mult, fac parte adesea din flora mixtă care determină infecția sinusurilor și abcese cerebrale sau hepatice.
- Bacteriemia este frecventă la pacienții neutropenici, care pot prezenta sindrom septic cu febră înaltă și șoc. La acești pacienți, factorii de risc sunt: chimioterapia cu doze înalte de citozină arabinozidă, tratament anterior cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) sau o fluorochinolonă, mucozită sau tratament cu antiacide sau antagoniști histaminici.
- Grupul *S. milleri* (care include *S. intermedius*, *S. anginosus* și *S. constellatus*) diferă de alți streptococi viridans atât ca pattern hemolitic (adică pot fi  $\alpha$ -,  $\beta$ - sau  $\gamma$ -hemolitic), cât și ca sindroame clinice. Aceste microorganisme cauzează de obicei infecții supurative, în special abcese cerebrale și viscerale,

ca și infecții ale tractului respirator (pneumonie, empiem și abcese pulmonare).

- Pacienții neutropenici trebuie tratați cu vancomicină în timp ce se așteaptă rezultatele testării sensibilității; ceilalți pacienți sunt tratați cu penicilină.

### ■ SPECIILE ABIOTROPHIA ȘI GRANULICATELLA (STREPTOCOCI CU CARACTER NUTRIȚIONAL DIFERIT)

- Microorganismele numite în trecut streptococi cu caracter nutrițional diferit sunt astăzi clasificați ca *Abiotrophia defectiva* și trei specii din genul *Granulicatella*. Aceste microorganisme pretențioase necesită medii îmbogățite (de exemplu, cu vitamina B<sub>6</sub>) pentru a crește.
- Aceste microorganisme sunt frecvent asociate cu eșecul tratamentului și recăderile în cazurile de endocardită comparativ cu streptococii viridans. De aceea, trebuie adăugată gentamicina (1 mg/kgcorp la 8 ore) la schema cu penicilină.

### ■ INFECȚIILE ENTEROCOCICE

#### Microbiologie

Enterococii sunt coci Gram-pozitivi care sunt observați ca celule singulare, diplococi sau lanțuri scurte.

- Enterococii au multe caracteristici morfologice și fenotipice similare cu streptococii și, de aceea, au fost clasificați anterior ca fiind streptococi.
- În general, enterococii nu produc hemoliză când sunt cultivați pe sânge agar.
- Enterococii sunt intrinsec rezistenți la o varietate de antibiotice folosite frecvent. *E. faecium* este cea mai rezistentă specie, cu peste 80% dintre izolate (în SUA) rezistente la vancomicină (VRE) și peste 90% rezistente la ampicilină. Spre deosebire de acesta, doar aproximativ 7% dintre izolatele de *E. faecalis* sunt rezistente la vancomicină și 4%, la ampicilină.

#### Epidemiologie

Cu toate că au fost identificate 18 specii de enterococi patogeni pentru om, *E. faecium* și *E. faecalis* cauzează majoritate infecțiilor enterococice.

- Enterococii reprezintă a doua cauză de infecție nosocomială (după stafilococi), cu un număr aproape egal de cazuri cauzate de *E. faecium* și *E. faecalis*.
- Colonizarea cu VRE (spre deosebire de tulpinile sensibile la antibiotice) predispune la infecție enterococică. Factorii de risc pentru colonizarea VRE includ: spitalizarea prelungită; administrarea de antibiotice pe durată lungă; spitalizarea în facilități de îngrijire pe termen lung, secții de chirurgie și/sau terapie intensivă; transplantul de organe; insuficiența renală; scor APACHE înalt; și proximitatea fizică cu un pacient colonizat cu VRE.

#### Manifestări clinice

Enterococii cauzează ITU, în special la pacienții care au fost supuși intervențiilor instrumentare pe tractul urinar; prostatită cronică; bacteriemie legată de catetere intravasculare; endocardită bacteriană pe valve native sau protetice (de obicei, cu prezentare subclinică); meningită, în special la pacienții care au suferit o intervenție neurochirurgicală; infecții de țesuturi moi, în special implicând plăgi chirurgicale; și infecții neonatale. De asemenea, aceste microorganisme pot fi component ale infecțiilor intrabdominale mixte.



**TRATAMENT Infecțiile enterococice**

- Având în vedere rata de vindecare scăzută cu antibiotice  $\beta$ -lactamice administrate ca monoterapie, se recomandă tratament combinat (antibiotic  $\beta$ -lactamic plus gentamicină sau streptomycină) pentru infecțiile enterococice grave. Rezistența crescută la aminoglicozide (concentrația minimă inhibitorie  $> 500$  și  $> 2\,000$   $\mu\text{g/mL}$  pentru gentamicină și, respectiv, streptomycină) anulează synergismul obținut altfel prin adăugarea unui aminoglicozid la un agent activ pe peretele celular. Acest fenotip trebuie evaluat în izolate obținute din infecții grave.
- Pentru izolatele de *E. faecium* rezistente la ampicilină:
  - Pot fi utilizate daptomicina, quinipristina/dalfopristina sau linezolid plus un alt agent activ (doxiciclină cu rifampicină, tigeciclină sau o fluorochinolonă).
  - Dacă se folosește daptomicina și este demonstrat un nivel înalt de rezistență, trebuie adăugat un aminoglicozid.
- Dacă există rezistență înaltă la aminoglicozide, trebuie utilizați alți doi agenți activi.

**INFECȚII CAUZATE DE CORYNEBACTERIUM ȘI ALTE SPECII ÎNRUDITE****CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE****Microbiologie**

*C. diphtheriae*, agentul etiologic al infecției nazofaringiene și cutanate numită difterie, este un bacil cu aspect de măciucă, Gram-pozitiv, fără capsulă, imobil și nesporulat.

- Este frecvent dispus în mănunchiuri (asemănătoare literelor chinezești) sau în linii paralele (palisade) când este cultivat.
- Unele tulpini produc toxina difterică, ce poate cauza miocardită, polinevrită și alte afecțiuni toxice sistemice, și se asociază cu formarea de pseudomembrane la nivelul faringelui în infecțiile respiratorii.

**Epidemiologie și patogeneză**

Ca rezultat al vaccinării de rutină, în SUA sunt diagnosticate pe an doar câteva cazuri noi de difterie.

- În țările slab dezvoltate din Africa și Asia continuă să apară epidemii semnificative; pe plan mondial, în anul 2008 erau aproximativ 7 000 de cazuri, iar în 2004 s-au înregistrat 5 000 de decese cauzate de difterie.
- *C. diphtheriae* se transmite via aerosoli, în primul rând prin contact apropiat.
- Toxina difterică – factorul primar de virulență – inhibă ireversibil sinteza proteică, cauzând astfel moartea celulară.

**Manifestări clinice**

- *Difteria respiratorie*: infecția tractului respirator superior cauzată de *C. diphtheriae* are în mod tipic o perioadă de incubație de 2-5 zile și se diagnostichează pe baza manifestărilor clinice: dureri în gât, subfebrilitate și pseudomembrane prezente la nivelul amigdalelor, al faringelui sau al cavității nazale.

- Spre deosebire de faringita produsă de SGA, pseudomembranele din difterie sunt foarte aderente; dacă se încearcă detașarea lor, apare sângerarea.
- Pot să apară o tumefacție masivă a amigdalelor și difteria cu „gât de taur” din cauza edemului submandibular și paratraheal, care se asociază cu respirație fetidă, voce groasă și stridor.
- Obstrucția tractului respirator din cauza edemului și a pseudomembranelor poate fi fatală.
- Manifestările neurologice pot să apară în primele 2 săptămâni de boală, începând cu disfagia și disartria nazală, și progresând către afectarea nervilor cranieni (de exemplu, slăbiciunea limbii, parestezii faciale, tulburări de vedere din cauza paraliziei mușchilor ciliari).
  - Câteva săptămâni mai târziu poate să apară o polinevrită senzorio-motorie cu disfuncție autonomă importantă (inclusiv hipotensiune arterială).
  - Pacienții care supraviețuiesc fazei acute prezintă ameliorare treptată.
- **Difteria cutanată:** această dermatoză variabilă se caracterizează în general prin leziuni ulcerative cu aspect perforat, acoperite de cruste sau pseudomembrane necrotice. Pacientul se prezintă la medic din cauza acestor ulceratii care nu se vindecă sau se măresc; rareori, leziunile depășesc 5 cm în diametru.

### Diagnostic

Diagnosticul definitiv se bazează pe caracteristicile clinice și detectarea *C. diphtheriae* sau a *C. ulcerans* toxicogenică (prin izolare sau examen histologic) în leziunile locale.

- Trebuie anunțat laboratorul când se suspectează difteria, astfel încât să se asigure medii selective de cultivare.
- În SUA, difteria respiratorie este o afecțiune cu anunțare obligatorie, spre deosebire de difteria cutanată.

### TRATAMENT

#### Difteria

- Antitoxina difterică este cel mai important component al tratamentului și trebuie administrată cât mai repede posibil. Pentru mai multe informații, vezi [www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/diphtheria/dat/dat-main.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/diphtheria/dat/dat-main.htm).
- Tratamentul antibiotic este administrat 14 zile pentru a preveni transmiterea la contacti. Opțiunile de tratament sunt: (1) procain-penicilina G (600 000 U i.m. la 12 ore la adulți; 12 000-25 000 U/kgcorp i.m. la 12 ore, la copii) până când pacientul poate lua penicilină V p.o. (125-250 mg x 4/zi); sau (2) eritromicină (500 mg i.v. la 6 ore la adulți; 40-50 mg/kgcorp/zi i.v. în 2-4 doze divizate, la copii) până când pacientul poate lua eritromicină p.o. (500 mg x 4/zi).
  - Rifampicina și clindamicina sunt alte opțiuni pentru pacienții care nu tolerează penicilina sau eritromicina.
  - Distrugerea bacilului difteric trebuie dovedită prin culturi negative din probe luate după 24 de ore și după 14 zile de la terminarea tratamentului antibiotic. Dacă microorganismul nu este eradicat după 2 săptămâni



de tratament, pacientul trebuie să mai primească încă 10 zile de tratament și apoi se face din nou o cultură.

- De asemenea, trebuie instituite izolarea respiratorie și monitorizarea atenției a funcției cardiace și respiratorii.

### Prognostic

Factorii de risc pentru deces includ: un interval lung între debutul bolii și administrarea de antitoxină; difteria cu „gât de taur”; miocardita cu tahicardie ventriculară; fibrilația atrială; blocul cardiac complet; vârsta > 60 de ani sau < 6 luni; alcoolismul; elongația extensivă a pseudomembranelor; și implicarea laringelui, a traheei sau a bronhiilor.

### Profilaxie

Vaccinul DTaP (anatoxină difterică și tetanică și vaccin antipertussis acelu-lar adsorbit) se recomandă pentru imunizarea primară a copiilor până la vârsta de 7 ani; Tdap (anatoxină tetanică, anatoxină difterică redusă și vaccin antiper-tussis acelu-lar) se recomandă ca rapel la copii cu vârsta între 11-12 ani și vac-ci-nare de completare (catch-up) pentru copiii cu vârsta de 7-10 ani și 13-18 ani.

- Td (anatoxină difterică și tetanică) se recomandă pentru rapelul de rutină la 10 ani interval pentru adulți sau pentru tratamentul plăgilor predispuse la tetanus. Dacă au trecut mai mult de 10 ani de la ultima doză de Td, adulții cu vârsta între 19 și 64 de ani trebuie să primească o singură doză de Tdap.
- Contactii apropiați ai pacienților cu difterie respiratorie trebuie investigați prin efectuarea de culturi pentru *C. diphtheriae*, trebuie tratați cu eritromi-cină p.o., 7-10 zile sau o singură doză de benzatin-penicilină (1,2 milioane de unități pentru persoanele cu vârsta ≥ 6 ani; 600 000 U pentru copiii < 6 ani), și trebuie vaccinați dacă statusul de imunizare este neclar.

### ■ INFECȚII CU ALTE SPECII DE *CORYNEBACTERIUM* ȘI MICROORGANISME ÎNRUDITE

Speciile de *Corynebacterium* nedifterice și microorganismele înrudite sunt componente obișnuite ale florei umane normale. Deși sunt considerate frec-vent contaminanți, aceste bacterii sunt asociate cu boală invazivă la pacienții imunocompromiși.

- Infecția cu *C. ulcerans* este o zoonoză, care produce o boală asemănătoare difteriei și necesită tratament similar.
- *C. jeikeium* infectează pacienții cu cancer sau imunodeficiență gravă și poa-te produce afecțiuni grave de tipul septicemiei, al endocarditei, al infecțiilor legate de dispozitive medicale, al pneumoniei și al infecțiilor de țesuturi moi. Tratamentul constă în îndepărtarea sursei de infecție și administrarea de van-comicină.
- *C. urealyticum* produce septicemie și ITU nosocomială, inclusiv cistită în-crustată (infecție vezicală inflamatorie cronică asociată cu depozitarea de amoniu magneziu fosfat pe suprafața și pereții leziunilor ulcerate vezicale). Vancomicina este un agent terapeutic eficient.
- Speciile de *Rhodococcus* sunt bacili Gram-pozitivi sferici sau alungiți, curbați, în formă de măciucă, frecvent acido-alcool-rezistenți. Cea mai comună pre-zentare – pneumonia cavitară nodulară a lobului superior (similară tubercu-lozei și nocardiozei) la pacienții imunocompromiși – apare de obicei asociată



infecției cu HIV. Vancomicina este medicamentul de elecție, dar se pot folosi și macrolidele, clindamicina, rifampicina și TMP-SMX în tratamentul acestei infecții.

- *Arcanobacterium haemolyticum* poate cauza faringită și ulcerații cutanate cronice, adeseori în asociere cu un rash scarlatiniform similar celui cauzat de SGA. Acest microorganism este sensibil la antibiotice  $\beta$ -lactamice, macrolide, fluorochinolone, clindamicină, vancomicină și doxiciclină. Au fost raportate cazuri de rezistență la penicilină.



Pentru mai multe informații, vezi Wessels M. R.: Streptococcal Infections, cap. 136, p. 1171; Arias C. A., Murray B. E.: Enterococcal Infections, cap. 137, p. 1180; și Bishal W. R., Murphy J. R.: Diphtheria and Other Infections Caused by Corynebacteria and Related Species, cap. 138, p. 1188, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 97

### Infecții meningococice și infecții produse de *Listeria*

#### INFECȚII MENINGOCOCICE

- **Etiologie și microbiologie.** *Neisseria meningitidis* este un diplococ aerob Gram-negativ, catalazo- și oxidazopozitiv, care are o capsulă polizaharidică. Omul este singura lor gazdă, cunoscută prin intermediul secrețiilor respiratorii.
  - Dintre cele 13 serogrupuri identificate, doar 5-A, B, C, Y și W135 sunt responsabile de majoritatea cazurilor de infecție meningococică invazivă.
  - Tulpinile de serogrupul A și W135 se asociază cu recurența epidemiei în Africa sub-sahariană. Serogrupurile B produc boala hiperendemică, iar serogrupurile C și Y sunt răspunzătoare de majoritatea cazurilor sporadice și epidemice.
- **Epidemiologie.** Pe ansamblu, în fiecare an, se înregistrează în lume până la 500 000 de cazuri de infecție meningococică, cu o rată a mortalității de aproximativ 10%.
  - Cel mai frecvent, se produce colonizarea cu meningococi a mucoasei nazofaringelui (purător asimptomatic); aproximativ 25% dintre adolescenții și adulții sănătoși sunt purtători asimptomatici de meningococ.
  - Infecția meningococică apare sub forma unor epidemii, a unor focare izolate (de exemplu, în colegii, campusuri de refugiați), a bolii hiperendemice sau a unor cazuri izolate (sporadice) sau endemice.
  - Cu toate că în majoritatea țărilor apar doar cazuri sporadice (0,3-5 cazuri la 100 000 de personae), epidemiile din Africa sub-sahariană au rate extreme de înalte, ajungând la 1 000 de cazuri la 100 000 de persoane.
  - Rata de apariție a bolii este mai mare la sugari, cu un al doilea vârf al incidenței la adolescenți și adulții tineri (vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani).



- Alți factori de risc pentru infecția meningococică sunt: deficiența de complement (C5-C9), contactul apropiat cu un purtător sănătos, expunerea la fumul de țigară și o infecție recentă de căi aeriene superioare cauzată de un virus sau de micoplasme.
- **Patogenie.** Meningococii care colonizează tractul respirator superior ajung rareori în torentul sangvin, străbătând mucoasa respiratorie, de obicei la câteva zile după infectarea cu o tulpină invazivă.
  - Capsula este un factor major al virulenței *N. meningitidis*, oferind proprietăți antifagocitare meningococilor și prevenind deshidratarea în timpul transmiterii între gazde.
  - Severitatea bolii este legată de nivelul circulant al endotoxinei meningococice și de magnitudinea răspunsului inflamator.
  - Injuria endotelială determină creșterea permeabilității vasculare și hipovolemie, producând vasoconstricție și în final scăderea debitului cardiac.
  - Tromboza intravasculară cauzată de activarea căilor procoagulării și down-reglarea căilor anticoagulării determină purpura fulminans caracteristică, ce apare frecvent în meningocemie.
- **Manifestări clinice.** Cele mai frecvente sindroame clinice sunt meningita și septicemia meningococică, afecțiunea apărând de obicei în maximum 4 zile de la infectare.
  - La peste 80% dintre cazuri apare o erupție peteșială sau purpurică, ce nu se decolorează la presiune; în faza inițială a bolii, erupția este adesea absentă sau nu se poate deosebi de erupțiile de cauză virală.
  - Meningita meningococică singură (fără septicemie) reprezintă 30-50% dintre cazuri.
    - Această meningită nu se poate deosebi de alte forme de meningită meningococică cu excepția situațiilor în care apare erupția peteșială sau purpurică.
    - Semnele clasice de meningită (de exemplu, cefalee, redoarea cefei, fotofobie) sunt adeseori absente sau dificil de observat la sugari și copiii mici.
  - Septicemia meningococică reprezintă aproximativ 20% dintre cazuri și inițial poate avea aspectul unei afecțiuni gripale (de exemplu, febră, cefalee, mialgii, vărsături, dureri abdominale).
    - Poate evolua la șoc (de exemplu, tahicardie, perfuzie periferică scăzută, oligurie), tulburări de conștiență din cauza scăderii perfuziei cerebrale, hemoragii spontane (pulmonare, gastrice sau cerebrale) și, în final, insuficiență multiorganică și moarte.
    - Factorii de prognostic nefavorabil includ: absența meningismului, hipotensiunea arterială, febră relativ scăzută ( $< 38^{\circ}\text{C}$ ), leucopenie și trombocitopenie.
  - Meningococemia cronică se manifestă ca episoade repetate de erupție peteșială asociată cu febră, dureri articulare, semne de artrită și splenomegalie, ce pot evolua în lipsa tratamentului la septicemie meningococică acută.
    - Meningococemia cronică este rareori recunoscută.
    - Această afecțiune se asociază ocazional cu deficiențe de complement sau tratament cu sulfonamide inadecvat.
  - Boala reactivă postmeningococică este o boală imună mediată de complexe imune care apare la 4-10 zile de la debutul infecției meningococice.



- Manifestările includ: o erupție maculopapulară sau vasculitică (2% dintre cazuri), artrită ( $\leq 8\%$  dintre cazuri), irită (1% dintre cazuri) sau serozită. Aceste manifestări se rezolvă spontan, fără sechele.
- Manifestările clinice mai rare sunt: pneumonia, artrita piogenă, osteomielita, pericardita purulentă, endoftalmita, conjunctivita sau peritonita primară.
- **Diagnostic.** Cu toate că infecțiile meningococice sunt adesea diagnosticate pe baza datelor clinice, culturile sunt pozitive în aproximativ 75% dintre cazuri și trebuie efectuate pentru a confirma diagnosticul și pentru a facilita investigațiile de sănătate publică.
  - În cazurile cu febră și erupție peteșială, leucocitoza și creșterea nivelului markerilor inflamatori sugerează infecția meningococică.
  - În cazul pretratamentului antibiotic, hemoculturile sunt în general negative; din contra, analiza PCR a probelor de sânge integral este eficientă câteva zile după inițierea antibioterapiei și crește randamentul diagnosticului cu 40%.
  - Cu excepția contraindicațiilor, PL trebuie efectuată în cazurile de suspiciune pentru meningita meningococică.
    - Colorația gram a LCR este sensibilă în aproximativ 80% dintre cazuri, iar culturile din LCR au o sensibilitate de 90%. Testul de latex aglutinare efectuat din LCR este insensibil și trebuie evitat.
    - PL nu se efectuează la pacienții cu septicemie meningococică, deoarece poziția în care se efectuează procedura poate influența statusul circulator.

## TRATAMENT

### Infecțiile meningococice

- Terapia inițială se adresează urgențelor clinice (de exemplu, șocul hipovolemic, creșterea presiunii intracraniene, blocarea căilor respiratorii) și antibioterapiei.
- Tratamentul antibiotic empiric pentru suspiciunea de boală meningococică constă într-o cefalosporină de generația a treia, cum ar fi ceftriaxona [75-100 mg/kgcorp zilnic (maxim 4 g/zi, divizat în 1-2 doze i.v.) sau cefotaxima [200 mg/kgcorp pe zi (maxim 8 g/zi, divizat în 4 doze i.v.)], pentru a acoperi atât meningococii, cât și alți agenți infecțioși potențial rezistenți la peniciline care pot produce un sindrom clinic similar.
- Tratamentul pentru meningita meningococică și septicemia meningococică durează 7 zile.
  - O doză unică de ceftriaxonă se utilizează cu succes în zonele sărace din punct de vedere economic.
  - Tratamentul pentru boala meningococică în alte focare (de exemplu, pneumonie, artrită) se continuă până când semnele clinice și rezultatele examenelor de laborator se rezolvă.
- Există studii puține cu privire la tratamentul complementar (de exemplu, anticorpi anti-lipopolizaharide, proteină recombinantă bactericidă/cu creșterea permeabilității, proteina C activată) pentru anumiți pacienți; acest tip de terapie nu se recomandă în mod curent.



- **Prognostic.** În pofida disponibilității antibioticelor și a altor tipuri de intervenții medicale intensive, aproximativ 10% dintre pacienți decedează.
  - Necroza leziunilor purpurice determină cicatrizare care poate necesita transplant de piele în aproximativ 10% dintre cazuri.
  - Amputația este necesară în 2% dintre cazuri.
- **Profilaxie.** Vaccinurile polizaharidice și conjugate meningococice sunt disponibile pentru prevenția primară; cazurile secundare pot fi prevenite prin profilaxie cu antibiotic.
  - Vaccinurile polizaharidice meningococice sunt formulate în prezent ca bivalente (serogrupurile A și C) sau tetravalente (serogrupurile A, C, W-135 și Y) și asigură imunitatea la adulți pentru 2-10 ani. Deoarece polizaharidul B este similar cu polizaharidul exprimat la făt și, prin urmare, este recunoscut ca self, tulpinile serogrup B nu sunt vizate de vaccinurile polizaharidice.
  - Pentru copii, au fost dezvoltate o serie de vaccinuri meningococice conjugate. În Statele Unite se folosește cel mai frecvent formula tetravalentă (serogrupurile A, C, W-135 și Y).
  - Contactii apropiați (cei care locuiesc în aceeași casă sau orice persoană expusă în mod direct și prelungit la secrețiile orale ale pacientului cu infecție meningococică, de exemplu, sărut) ar trebui să primească antibioprofilaxie cu ciprofloxacină, ofloxacină sau ceftriaxone pentru a eradica *N. meningitides* care colonizează nazofaringele.
    - Rifampicina nu este eficientă la 15-20% dintre purtătorii de *N. meningitides* și s-au raportat chiar cazuri de rezistență la acest antibiotic.
    - Pacienții cu infecție meningococică tratați cu un antibiotic care nu distruge colonizarea (de exemplu, penicilină) trebuie, de asemenea, să primească profilactic un antibiotic la terminarea tratamentului.

### INFECȚIILE PRODUSE DE LISTERIA

- **Etiologie și microbiologie.** *Listeria monocytogenes* este un bacil care poate cauza infecții grave, în special la gravide și pacienți cu sistem imunitar afectat.
  - Bacilul este facultativ anaerob, nesporulat, Gram-pozitiv și prezintă mobilitate când este cultivat la temperaturi scăzute.
  - Se găsește în special în alimentele prelucrate sau neprelucrate termic, de exemplu, brânzeturi moi, hot dog, mezeluri, lapte și salate reci.
  - După ingestia alimentului care are o încărcătură bacteriană înaltă, factorii de virulență exprimați de *Listeria* permit internalizarea în celule, creșterea intracelulară și răspândirea de la celulă la celulă.
- **Epidemiologie**
  - Incidența anuală recentă în SUA este de 2-9 cazuri la un milion de persoane.
  - Transmiterea nu se face de la om la om (doar vertical, de la mamă la făt) sau prin apă contaminată.
- **Manifestări clinice.** *Listeria* determină câteva sindroame clinice, cele mai frecvente fiind meningita și septicemia.

- *Gastroenterita*: apare la 48 de ore după ingestia alimentului contaminat, care are o încărcătură bacteriană înaltă.
  - Listerioza trebuie avută în vedere în cazul apariției unor epidemii ușoare de gastroenterită, când culturile pentru alți agenți patogeni sunt negative.
  - Cazurile sporadice sunt rare.
- *Bacteriemia*: pacienții prezintă: febră, frison, mialgii și artralгии. Endocardita apare rar și se asociază cu o rată a deceselor de 35-50%.
- *Meningita*: *Listeria* determină aproximativ 5-10% dintre cazurile de meningită dobândită în comunitate la adulții din Statele Unite, cu o rată caz/fatalitate de 15-26%).
  - Meningita listerială este diferită de alte meningite de cauză bacteriană prin faptul că pacientul prezintă un debut subacut și profilul LCR evidențiază leucocite  $< 1\ 000/\mu\text{L}$  cu predominanța mai puțin marcată a neutrofilelor.
  - În aproximativ 30-40% dintre cazuri apar niveluri scăzute de glucoză și colorație Gram pozitivă.
- *Meningoencefalita și infecții focale SNC*: *Listeria* poate invada direct parenchimul cerebral, producând cerebrită sau abcese focale.
  - Dintre infecțiile SNC, aproximativ 10% sunt abcese, care uneori sunt confundate cu tumori.
  - Invazia trunchiului cerebral poate determina rombencefalită gravă, cu paralizii asimetrice de nervi cranieni, semne cerebelare, hemipareze și defecte hemisenzoriale.
- *Listerioza asociată sarcinii și listerioza neonatală*: listerioza este o infecție gravă în timpul sarcinii.
  - Gravidele au de obicei bacteriemie, prezentând o boală febrilă nespecifică, cu mialgii/artralгии, dureri de spate și cefalee; afectarea SNC este rară. Femeile infectate au o evoluție favorabilă după naștere.
  - Infecția apare la 70-90% dintre feții ale căror mame au fost infectate; aproape 50% dintre feții infectați decedează. Acest risc poate fi redus prin tratament prenatal.
  - O formă severă de boală este *granulomatoza septică a sugarului*, caracterizată prin microabcese și granuloame diseminate, afectând cel mai frecvent pielea, ficatul și splina.
  - Boala neonatală cu debut tardiv apare la aproximativ 10-30 de zile de la naștere, mama având infecție asimptomatică.
- **Diagnostic**. Stabilirea diagnosticului necesită ca boala să fie avută în vedere în grupurile cu risc: gravide, pacienți vârstnici, nou-născuți, pacienți cu sistem imunitar compromis și cei cu afecțiuni cronice subiacente (de exemplu, alcoolism, diabet zaharat).
  - Diagnosticul de listerioză se stabilește prin cultivare din medii de obicei sterile, cum ar fi sângele, LCR sau lichidul amniotic.
  - Listeriile pot fi confundate cu „difteroizii” sau pneumococii în LCR colorat Gram sau pot fi Gram-variabile și confundate cu *Haemophilus* spp.
  - În prezent, testele serologice și PCR nu sunt utile din punct de vedere clinic.



**TRATAMENT** Infecțiile produse de *Listeria*

- Ampicilina (2 g i.v. la 4 ore) este antibioticul de elecție pentru tratamentul listeriozei; și penicilina este foarte activă.
  - Unii experți asociază gentamicina (1,0-1,7 mg/kgcorp i.v. la 8 ore).
  - În cazul pacienților alergici la penicilină, se administrează trimethoprim-sulfametoxazol (15-20 mg TMP/kgcorp/zi i.v., divizat în doze egale la 6-8 ore). Cefalosporinele nu sunt eficiente.
  - La nou-născuți, se administrează ampicilină și gentamicină, dozate pe greutate.
- Durata tratamentului depinde de forma de boală: 2 săptămâni pentru bacteriemie, 3 săptămâni pentru meningită, 6-8 săptămâni pentru absces cerebral/encefalită și 4-6 săptămâni pentru endocardită. Boala cu debut timpuriu a nou-născutului poate fi severă și de aceea tratamentul durează > 2 săptămâni.
- **Prognostic.** Cu tratament prompt instituit, vindecarea este completă.
  - Cu toate acestea, pacienții cu abcese cerebrale sau rombencefalită pot prezenta frecvent sechele neurologice permanente.
  - Dintre nou-născuții tratați într-o singură serie, 60% se recuperează complet, 24% decedază, iar 13% vor prezenta complicații neurologice sau de alt organ.
- **Profilaxie.** Gravidele și alte persoane cu risc de listerioză trebuie să evite consumul de brânzeturi moi; de asemenea, trebuie să evite sau să reincălzească până la fierbere alimentele gata preparate sau mezelurile nepreparate termic, chiar dacă riscul absolut reprezentat de aceste alimente este relativ scăzut.

Pentru mai multe informații, vezi Pollard A. J.: Meningococcal Infectious, cap. 143, p. 1211; și Portnoy D. A.: *Listeria monocytogenes* Infections, cap. 139, p. 1194, în HPIM-18.

**CAPITOLUL 98**

## Infecțiile cu *Haemophilus*, *Bordetella*, *Moraxella* și microorganisme din grupul HACEK

**HAEMOPHILUS INFLUENZAE****MICROBIOLOGIE**

*Haemophilus influenzae* este un cocobacil pleomorf, Gram-negativ, de dimensiuni mici, care crește atât pe medii aerobe, cât și anaerobe.

- Au fost identificate șase serotipuri majore de *H. influenzae*, acestea fiind desemnate cu litere de la a până la f; ele se bazează pe diferențele antigenice ale capsulei polizaharidice.
- Unele tulpini nu au capsulă polizaharidică și sunt denumite tulpini netipabile (NTH).

## ■ EPIDEMIOLOGIE

*H. influenza*, un microorganism patogen exclusiv pentru om, se transmite prin intermediul picăturilor Pflügge sau prin contact direct cu secreții sau obiecte contaminate.

- Tulpinile tip b (Hib) sunt cele mai importante din punct de vedere clinic, cauzând boală invazivă sistemică, în primul rând la sugari și copii cu vârsta < 6 ani.
- Folosirea tot mai largă a vaccinurilor conjugate în țările industrializate a scăzut dramatic frecvența colonizării și a bolii invazive cu tulpini Hib; totuși, în lume, o mare parte a copiilor rămân neimunizați.
- Atât tulpinile tipabile, cât și cele netipabile colonizează asimptomatic căile respiratorii superioare.

## ■ PATOGENEZĂ

Tulpinile Hib determină o boală sistemică prin invazie și diseminare hematogenă de la nivelul tractului respirator în organele periferice, precum meningele, oasele și articulațiile. Spre deosebire de acestea, tulpinile netipabile determină boala prin diseminare din nazofaringe la organele învecinate (de exemplu, ureche medie, tract respirator inferior).

- Capsula polizaharidică a serotipului b e un factor important de virulență legat de capacitatea bacteriei de a evita opsonizarea.
- Nivelul de anticorpi serici împotriva capsulei polizaharidice (care, la naștere, sunt dobândiți de la mamă) descrește în primele 6 luni de viață și, în absența vaccinării, rămâne scăzut până în jurul vârstei de 2 sau 3 ani.

## ■ MANIFESTARI CLINICE

- *H. influenzae* tipul b. Cele mai grave manifestări ale infecției cu Hib sunt meningita și epiglottita.
  - *Meningita*: de obicei, această infecție afectează copiii până la vârsta de 2 ani și manifestările clinice ale meningitei produse de Hib sunt similare celor întâlnite în alte meningite bacteriene.
    - Rata mortalității prin meningită cauzată de Hib este de aproape 5%.
    - Rata morbidității este mare: 6% dintre pacienți rămân cu pierderea permanentă a auzului; aproape un sfert rămân cu un handicap cert și aproape jumătate din supraviețuitori rămân cu sechele neurologice.
  - *Epiglottita*: apare la copii cu vârsta între 2 și 7 ani, și ocazional la adulți. Implică celulita epiglotei și a țesuturilor supraglotice. Inflamația gâtului și febra progresează rapid cu apariția disfagiei, a sialoreei și a obstrucției aeriene.
  - *Alte infecții*: celulita, pneumonia, osteomielita, artrita septică și bacteriemii cu focar neidentificat.
- *H. influenzae* netipabil. Tulpinile de *H. influenzae* netipabile sunt o cauză comună a pneumoniilor apărute la adulți, mai ales printre pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC).
  - *Acutizările BPOC*: sunt caracterizate prin accentuarea tusei și a producției de spută și prin dispnee.
  - *Pneumonia*: caracteristicile clinice ale pneumoniei cu *H. influenzae* sunt similare altor pneumonii bacteriene, inclusiv pneumonia pneumococică.
  - *Alte infecții*: *H. influenzae* netipabil este una dintre cele trei cauze importante de otită medie la copil și o cauză importantă de sinuzită (la adulți și copii) și de bacteriemie neonatală. Este o cauză mai rară de infecții invazive la adulți.



## ■ DIAGNOSTIC

Metoda cea mai sigură pentru stabilirea diagnosticului infecției cu Hib este izolarea microorganismului în cultură.

- Prezența cocobacililor Gram-negativi într-o probă de LCR sugerează foarte puternic meningita cu Hib.
- Detectarea poliribitol-ribozo-fosfat (PRP) – polimeri din care se formează capsula tip b – în LCR permite diagnosticul rapid al meningitei cu Hib înainte ca rezultatele culturilor să fie disponibile.

## TRATAMENT Infecțiile cu *H. influenzae*

- Pentru terapia inițială a meningitei cu Hib se recomandă o cefalosporină de generația a treia: ceftriaxona (2 g la 12 ore) sau cefotaxim (2 g la 4-6 ore) pentru adulți și ceftriaxonă (75-100 mg/kgcorp la 12 ore) sau cefotaxim (50 mg/kgcorp la 6 ore) pentru copii.
  - La copiii cu vârsta peste 2 luni se administrează în plus dexametazonă (0,15 mg/kgcorp i.v. la 6 ore, timp de 2 zile) pentru a reduce incidența sechelelor neurologice.
  - Durata tratamentului antibiotic este de 7-14 zile.
- Infecțiile invazive, altele decât meningita (de exemplu, epiglotita), se tratează cu aceiași agenți antimicrobieni, dar dozele sunt diferite de cele din meningită – de exemplu, ceftriaxonă (2 g pe zi) pentru adulți.
  - Durata terapiei este determinată de răspunsul clinic.
  - De obicei, tratamentul durează aproximativ 1-2 săptămâni.
- Multe dintre infecțiile cauzate de tulpinile netipabile de *H. influenzae* pot fi tratate cu agenți antimicrobieni administrați per os, de exemplu amoxicilină/acid clavulanic, diverse cefalosporine cu spectru larg, macrolide noi (azitromicina și claritromicina) și fluorochinolone (nu sunt recomandate pentru tratamentul gravidelor).
  - Circa 20-35% dintre tulpinile netipabile produc  $\beta$ -lactamaze.
  - Incidența tulpinilor care alterează proteinele ce leagă penicilina și care conferă rezistență la ampicilină este în creștere în Europa și Japonia.

## ■ PROFILAXIE

Toți copiii ar trebui imunizați cu un vaccin împotriva Hib; prima doză se administrează la vârsta de 2 luni.

- Riscul bolii secundare este mai mare decât normalul la membrii familiei bolnavului cu boală produsă de Hib. De aceea, cu excepția femeilor însărcinate, toți membrii familiei, fie copii, fie adulți, în care există cel puțin un contact cu vârstă sub 4 ani incomplet imunizat, trebuie să primească profilactic rifampicină pe cale orală.
- Deocamdată, nu există vaccinuri disponibile pentru prevenirea bolii determinate de *H. influenzae* netipabile.

## TUSEA CONVULSIVĂ

### ■ MICROBIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

*Bordetella pertussis*, agentul etiologic care produce tusea convulsivă, este un bacil aerob Gram-negativ, pleomorf, care se atașează la celulele epiteliale din nazofaringe, se multiplică local și produce o gamă largă de toxine și produși biologici activi

- *B. parapertussis* determină la om o afecțiune similară tusei convulsive, însă mult mai ușoară.
- Cea mai importantă toxină produsă de *B. pertussis* este toxina pertussis, care are activitate ADP ribozilantă. Absența acestei toxine la *B. parapertussis* poate explica forma mai ușoară de boală pe care o produce.

## ■ EPIDEMIOLOGIE

Tusea convulsivă este o boală ce se transmite cu ușurință, cu o frecvență de apariție de 80% în rândul contactilor neimunizați din același cămin, și de 20% în cazul contactilor în populațiile imunizate corespunzător.

- În țările în curs de dezvoltare, *B. pertussis* rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate infantilă, cu aproximativ 250 000 de decese din cauza tusei convulsive în rândul copiilor în anul 2004.
- În Statele Unite, deși odată cu imunizarea universală în copilărie, numărul cazurilor raportate a scăzut cu mai mult de 95%, în anul 2007, au fost raportate 10 454 de noi cazuri, cu creșterea frecvenței la adulți și adolescenți.
- Tusea persistentă > 2 săptămâni la un adult este cauzată în 12-30% dintre cazuri de *B. pertussis*.
- Morbiditatea severă și mortalitatea sunt limitate la sugari cu vârsta < 6 luni.

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

După o perioadă de incubație de 7-10 zile, în medie, apare o boală tusivă prelungită. Simptomele sunt de obicei mai severe la sugari și copiii mici.

- Simptomele inițiale (*faza catarală*) sunt similare unei răceli comune (de exemplu, coriză, lăcrimare, tuse ușoară, subfebrilitate și stare de rău general) și durează 1-2 săptămâni.
- Urmează *faza paroxistică*, ce durează 2-4 săptămâni, cu o tuse caracteristică, spasmodică (5-10 episoade pe zi). Vărsătura post-tusivă și un zgomot audibil, care apare secundar inspirării rapide a aerului împotriva glotei închise, la sfârșitul unui paroxism de tuse sunt frecvente. În timpul spasmelor, pot apărea dispnee și apnee.
- În timpul fazei următoare, de *convalescență*, episoadele de tuse se rezolvă gradual în 1-3 luni. Pentru 6-12 luni, infecțiile virale respiratorii intercurrente se pot asocia cu o recrudescență a tusei paroxistice.
- Manifestările clinice la adolescenți și adulți sunt cel mai adesea atipice, tusea paroxistică sau zgomot audibil caracteristic fiind mai rare. Vărsătura post-tusivă este cel mai bun simptom predictor pentru tusea convulsivă ca și cauză a tusei prelungite la adulți.
- Limfocitoza – un număr absolut de limfocite mai mare de  $10^5/\mu\text{L}$  – sugerează tusea convulsivă la copiii mici, însă nu și la adolescenții și adulții afectați.

## ■ DIAGNOSTIC

- Culturile din secrețiile nazofaringiene – standardul de aur al diagnosticului – rămân pozitive pentru aproximativ trei săptămâni după debutul bolii la pacienții cu tuse convulsivă netratată. Având în vedere că adesea diagnosticul nu este luat în considerare până în faza paroxistică a bolii, există doar o fereastră mică în care diagnosticul se poate confirma pe baza culturilor.
  - Secrețiile obținute pentru cultură trebuie inoculate imediat pe un mediu de cultură adecvat.
  - Rezultatele devin pozitive după cinci zile.
- În comparație cu cultivarea pe medii specifice, PCR din probele nazofaringiene este mai sensibilă, dând rezultate pozitive atât la pacienții tratați, cât și la cei netratați.



- Raportarea de pseudo-focare de tuse convulsivă pe baza rezultatelor fals-pozitive ale PCR indică necesitatea unei mai mari standardizări.
- Deși serologia poate fi utilă la pacienții care au fost simptomatici pentru mai mult de patru săptămâni, interpretarea rezultatelor este complicată de prezentarea tardivă la medic și de vaccinarea anterioară.

#### TRATAMENT Tusea convulsivă

- Terapia antibiotică nu modifică în mod substanțial evoluția clinică a bolii, decât în cazul în care este administrată precoce în faza catarală, dar este eficientă în eradicarea microorganismului din nazofaringe.
  - Antibioticele macrolide (eritromicină, 1-2 g/zi, 1-2 săptămâni, claritromicină, 250 mg x 2/zi, o săptămână, sau azitromicină, 500 mg în prima zi, apoi 250 mg/zi, 4 zile), sunt medicamentele de elecție.
  - Trimetoprin-sulfametoxazolul (TMP-SMX; o tabletă DS x 2/zi p.o., 2 săptămâni) se recomandă pentru pacienții care nu tolerează macrolidele.
- Medicamentele antitusive nu sunt eficiente și nu au niciun rol în managementul tusei convulsive.
- Izolarea respiratorie este necesară pentru pacienții spitalizați și trebuie să dureze cinci zile după inițierea terapiei cu antibiotic.

#### ■ PROFILAXIE

- Chimioprofilaxia cu macrolide este recomandată pentru contactii aceluiași cămin, în special dacă există persoane cu risc înalt de boală severă (de exemplu, copii cu vâsta < 12 luni, gravide); totuși, nu există date care să demonstreze că acest tratament duce la scăderea incidenței bolii clinice.
- În plus față de schema de vaccinare de rutină din copilărie, adolescenții și adulții trebuie să primească un rapel cu vaccin acelar.

### MORAXELLA CATARRHALIS

#### ■ MICROBIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

*M. catarrhalis* este un diplococ Gram-negativ. Component al florei bacteriene normale din căile aeriene superioare, *M. catarrhalis* colonizează 33-100% dintre sugari; prevalența colonizării scade în mod constant cu vârsta.

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

- *M. catarrhalis* cauzează 15-20% dintre cazurile de otită medie acută la copii. Otita medie acută cauzată de *M. catarrhalis* sau NTH este, din punct de vedere clinic, mai ușoară decât cea cauzată de *S. pneumoniae*, cu febră mai scăzută și frecvență mai redusă a apariției unui timpan eritematos și tumefiat.
- *M. catarrhalis* cauzează aproximativ 20% dintre cazurile de sinuzită bacteriană acută la copii, proporția fiind mai redusă la adulți.
- La adulți, *M. catarrhalis* produce exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) la 10% dintre cazuri.
- *M. catarrhalis* este o cauză mai puțin frecventă de pneumonie, în general apărând la pacienții vârstnici cu o boală cardiopulmonară preexistentă.

#### ■ DIAGNOSTIC

Sunt necesare proceduri invazive pentru a identifica definitiv etiologia otitei medii sau a sinuzitei, dar în general acestea nu se efectuează. Izolarea *M.*

*catarrhalis* din probele de spută la pacienții cu BPOC este sugestivă, dar nu diagnostică pentru infecția cu acest microorganism.

#### TRATAMENT Infecțiile cu *M. catarrhalis*

- Tratamentul otitei medii și al exacerbărilor BPOC la adulți este empiric, cu antibiotice active împotriva *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *M. catarrhalis*.
- Majoritatea tulpinilor de *M. catarrhalis* sunt sensibile la amoxicilină/clavulanat, cefalosporine cu spectru larg, macrolide noi (de exemplu, azitromicină, claritromicină), TMP-SMX și fluorochinolone.
- Peste 90% dintre tulpinile de *M. catarrhalis* produc  $\beta$ -lactamază și sunt rezistente la ampicilină.

### GRUPUL HACEK

#### ■ MICROBIOLOGIE

Grupul HACEK cuprinde mai multe microorganisme Gram-negative cu creștere lentă și dificilă, care necesită o atmosferă cu dioxid de carbon. Acestui grup îi aparțin câteva specii de *Haemophilus*, *Aggregatibacter* (numit în trecut *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter* (numit în trecut *Haemophilus*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* și *Kingella kingae*<sup>1</sup>. Membrii grupului HACEK sunt în condiții normale rezidenți ai cavității orale și au fost asociați cu infecții locale la nivelul cavității bucale și infecții sistemice severe — cel mai adesea endocardită bacteriană.

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

- Până la 3% dintre cazurile de endocardită infecțioasă sunt determinate de membrii grupului HACEK, cel mai frecvent de speciile de *Aggregatibacter*, speciile de *Haemophilus* sau *C. hominis*.
- Infecția apare de obicei la pacienții cu boală valvulară subiacentă, adeseori în cazul unei proceduri stomatologice recente, al unei infecții nazofaringiene, al unui piercing sau al unui raclaj lingual.
- Cel mai frecvent afectate sunt valve aortică și cea mitrală.
- Embolizarea este frecventă, apărând la 28-71% dintre pacienții afectați.
- Hemoculturile se pozitivează în 30 de zile; totuși, majoritatea culturilor cu HACEK devin pozitive după prima săptămână, mai ales dacă se folosesc medii de cultură îmbunătățite, cum ar fi BACTEC.
- *A. aphrophilus* și *H. parainfluenzae* cauzează peste 50% dintre toate cazurile de endocardită determinată de microorganisme din grupul HACEK. De obicei, pacienți se prezintă la medic după mai puțin de două luni de la debutul simptomelor, iar 19%-50% dintre aceștia prezintă insuficiență cardiacă congestivă.
- *A. actinomycetemcomitans* este izolat de la nivelul infecțiilor țesuturilor moi în asociere cu *Actinomyces israelii*. *A. actinomycetemcomitans* este, de regulă, asociat cu endocardita, în special la pacienții cu boală periodontală severă.
- *Cardiobacterium hominis* afectează cu predilecție valva aortică. Majoritatea pacienților prezintă semne și simptome vechi de infecție, înaintea punerii diagnosticului. O altă specie, *C. valvarum*, a fost descrisă în asociere cu endocardita.

<sup>1</sup>*H. paraphrophilus* este considerat astăzi ca fiind inclus în *A. aphrophilus*, nu două specii separate.



**TABELUL 98-1 TRATAMENTUL ENDOCARDITEI ȘI AL ALTOR INFECȚII GRAVE CAUZATE DE MICROORGANISMELE DIN GRUPUL HACEK<sup>a</sup>**

Microorganism	Terapie inițială	Tratament alternativ	Comentarii
<i>Haemophilus</i> sau <i>Aggregatibacter</i> spp.	Ceftriaxonă (2 g/zi)	Ampicilină/sulbactam (3 g de ampicilină la 6 ore) sau fluorochinolone <sup>b</sup>	Ampicilină ± un aminoglicozid pot fi folosite dacă microorganismul nu este producător de betalactamaze <sup>c</sup>
<i>Cardiobacterium hominis</i>	Ceftriaxonă (2 g/zi)	Ampicilină/sulbactam (3 g de ampicilină la 6 ore)	Penicilină (16-18 mU la 4 ore) sau ampicilină (2 g la 4 ore) pot fi folosite dacă microorganismul este sensibil
<i>Eikenella corrodens</i>	Ampicilină (2 g la 4 ore)	Ceftriaxonă (2 g/zi) sau fluorochinolone <sup>b</sup>	Microorganismul este de regulă rezistent la clindamicină, metronidazol și aminoglicozide
<i>Kingella kingae</i>	Ceftriaxonă (2 g/zi sau ampicilină/sulbactam (3 g de ampicilină la 6 ore)	Fluorochinolone <sup>b</sup>	Prevalența tulpinilor producătoare de betalactamaze este în creștere. Eficacitatea în cazul infecțiilor invazive este demonstrată în tratamentul de primă linie

<sup>a</sup> Testele de susceptibilitate la antibiotice ar trebui efectuate în fiecare caz, pentru a ghida terapia.

<sup>b</sup> Fluorochinolonele nu sunt recomandate pentru tratamentul copiilor cu vârsta sub 18 ani.

<sup>c</sup> Ghidul european de endocardită recomandă în plus gentamicină (3 mg/kg pe zi divizată în 3 doze, timp de 2-4 săptămâni).

- *Eikenella corrodens* se prelevează cel mai frecvent de la nivelul focarelor de infecție în asociere cu alte specii bacteriene și este întâlnită la nivelul plăgilor produse prin mușcătură umană, în infecțiile țesuturilor moi la nivelul capului și al gâtului, în endocardite și infecțiile utilizatorilor de droguri intravenoase.
- *Kingella kingae* cauzează frecvent infecții scheletale la copii cu vârsta < 3 ani. Inocularea probelor biologice (de exemplu, lichid sinovial) în medii de cultură aerobe pe bază de sânge ușurează izolarea acestui microorganism. Endocardita infecțioasă cauzată de *K. kingae* apare la copiii mari și la adulți.

#### TRATAMENT Infecții cu microorganisme din grupul HACEK

- În Tabelul 98-1 sunt redată schemele de tratament antibiotic pentru endocardită și alte infecții grave produse de microorganisme din grupul HACEK.
- În endocardita apărută pe valve native, tratamentul antibiotic trebuie administrat timp de 4 săptămâni, în timp ce în endocardita apărută pe valve protezate este necesară administrarea antibioticului timp de 6 săptămâni.
- Spre deosebire de endocardita produsă de alte microorganisme Gram-negative, cea produsă de microorganisme din grupul HACEK se vindecă doar cu tratament antibiotic, fără să mai fie necesară intervenția chirurgicală.

Pentru mai multe informații, vezi Murphy T. F.: *Haemophilus* and *Moraxella* Infections, cap. 145, p. 1228; Barlam T. F., Kasper D. L.: Infections Due to HACEK Group and Miscellaneous Gram-Negative Bacteria, cap. 146, p. 1233; și Halperin S. A.: Pertussis and Other *Bordetella* Infections, cap. 148, p. 1241, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 99

### Boli produse de bacterii enterice Gram-negative, *Pseudomonas* și *Legionella*

#### INFECȚII PRODUSE DE BACTERII ENTERICE GRAM-NEGATIVE

##### ■ CARACTERISTICI GENERALE

Bacilii Gram-negativi (BGN) sunt componente normale ale florei colonului uman și/sau ale obiectelor din mediul înconjurător, putând coloniza mucoasele și tegumentele, în special la pacienții spitalizați pe termen lung. BGN cauzează o varietate largă de infecții care implică diverse localizări anatomice atât la persoanele sănătoase, cât și la pacienții imunocompromiși; sunt mai frecvente infecțiile extraintestinale produse de *Escherichia coli* și, într-un grad mai mic, de specii de *Klebsiella* și *Proteus*. Izolarea BGN din orice sediu anterior steril implică aproape întotdeauna infecția, în timp ce izolarea dintr-un loc nesterial necesită corelații clinice. Administrarea timpurie de agenți antimicrobieni determină o evoluție favorabilă. Având în vedere creșterea pe plan mondial a rezistenței plurimedicamentoase a BGN [de exemplu, din cauza  $\beta$ -lactamazelor cu spectru extins (ESBL) și a  $\beta$ -lactamazelor AmpC], la pacienții în stare critică trebuie administrat un tratament antimicrobian empiric combinat în timp ce se așteaptă rezultatele testelor de sensibilitate.

##### ■ INFECȚIILE EXTRAINTESTINALE PRODUSE DE *ESCHERICHIA COLI* (ExPEC)

Spre deosebire de *E. coli* patogenă intestinal, tulpini de ExPEC au fost găsite adesea în flora intestinală la persoane sănătoase, dar determină boli atunci când ajung în locuri extraintestinale care sunt sterile în mod normal (de exemplu, tractul urinar, cavitatea peritoneală sau plămâni). Majoritatea tulpinilor de ExPEC au profile ale factorului de virulență deosebite de cele ale altor tulpini comensuale și de cele ale tulpinilor patogene care determină infecții intestinale.

##### Manifestări clinice

Manifestările clinice depind în mare măsură de localizarea infecției cu ExPEC.

- *Infecția tractului urinar*: tractul urinar este cel mai frecvent loc infectat cu ExPEC; vezi [Cap. 154](#) pentru mai multe detalii. *E. coli* este cauza a 85-95%



dintre cele aproximativ 6-8 milioane de episoade de ITU acută necomplicată la femeile în premenopauză.

- **Infecția abdominală și pelviană:** abdomenul și pelvisul reprezintă a doua localizare ca frecvență a infecțiilor cu ExPEC, care poate fi izolat în cazul unei infecții polimicrobiene; vezi [Cap. 90](#) pentru mai multe detalii. Sindroamele care apar includ: peritonita, abcesul intraabdominal și colangita.
- **Pneumonia:** ExPEC reprezintă al treilea sau al patrulea cel mai frecvent izolat BGN în pneumoniile nosocomiale și este cauză comună de pneumonie la pacienții rezidenți în facilități de îngrijire pe durată lungă; vezi [Cap. 141](#) pentru mai multe informații.
- **Meningita:** *E. coli* reprezintă una dintre cele două cauze importante ale meningitei neonatale (cealaltă cauză fiind streptococii grup B). În general, sunt implicate tulpinile cu serotip capsular K1.
- **Celulita/infecția musculo-scheletică:** frecvent, *E. coli* este implicată în: infecția ulcerelor de decubit și a ulcerărilor diabetice la nivelul membrelor inferioare, celulită și infecțiile postarsură sau ale plăgii chirurgicale. Osteomielita dobândită pe cale hematogenă, în special vertebrală, este mai frecvent cauzată de *E. coli* decât se crede în general. Vezi [Cap. 93](#) pentru mai multe detalii.
- **Bacteriemia:** *E. coli* este unul dintre cele două cele mai frecvente izolate din sânge cu semnificație clinică. Cauza bacteriemiei cu *E. coli* este o infecție primară indiferent de localizare, cel mai frecvent la nivelul tractului urinar (50-70% dintre episoade), iar pe locul doi, la nivelul abdomenului (25% dintre episoade). Bacteriemia cu *E. coli* se asociază de obicei cu septicemia. Au fost descrise și infecții endovasculare, dar acestea sunt rare.

## Diagnostic

ExPEC cresc rapid pe medii standard, în condiții anaerobe sau aerobe. Peste 90% dintre tulpini fermentează lactoza și sunt indol-pozitive.

### TRATAMENT

#### Infecțiile extraintestinale produse de *E. coli*

- Rata rezistenței la ampicilină, cefalosporine de generația întâi, trimethoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) și fluoroquinolone este destul de mare. ESBL sunt în creștere în rândul *E. coli*.
- În ansamblu, carbapenemii sunt agenții cei mai activi, dar numărul tulpinilor care produc carbapenemază este în creștere.
- Este important să se utilizeze, când este posibil, cel mai adecvat antibiotic cu spectrul cel mai îngust și să se evite tratarea pacienților colonizați, dar neinfecțați, împiedicând astfel creșterea rezistenței la antibiotic.

## ■ INFECȚIILE INTESTINALE PRODUSE DE *E. COLI*

### Microbiologie și manifestări clinice

Au fost descrise cel puțin cinci tipuri distincte de serotipuri patogene pentru *E. coli* intestinală; vezi [Cap. 91](#) pentru mai multe detalii. Așa cum s-a menționat mai sus, aceste tulpini sunt rareori întâlnite ca parte a florei comensuale la indivizii sănătoși.

- *E. coli* care produce toxina Shiga (STEC)/*E. coli* enterohemoragică (EHEC): în afară de diaree, infecțiile cu STEC/EHEC determină sindromul hemoly-

tic-uremic la 2-8% dintre pacienți, în special la cei foarte tineri sau foarte în vârstă.

- STEC/EHEC se asociază cu ingestia de alimente contaminate (carne crudă tocată de vită, produse proaspete) și apă; transmiterea de la persoană la persoană (de exemplu, centre de îngrijire în timpul zilei) este o cale importantă pentru extinderea secundară a bolii.
- Boala fi produsă de < 102 unități de formare a coloniilor (CFU) de STEC/EHEC.
- Spre deosebire de alte serotipuri patogene, STEC/EHEC (inclusiv *E. coli* O157:H7) cauzează infecții mai frecvent în țările industrializate comparativ cu cele subdezvoltate.
- *E. coli enterotoxigenă (ETEC)*: aceste tulpini sunt cauza majoră a diareei endemice la copiii din zonele tropicale și țările subdezvoltate, precum și a diareei călătorilor; pentru a produce boala, trebuie să fie  $10^6$ - $10^{10}$  CFU.
- *E. coli enteropatogenă (EPEC)*: EPEC este o cauză importantă de diaree la sugari în țările în curs de dezvoltare.
- *E. coli enteroinvazivă (EIEC)*: EIEC, o cauză mai rară de diaree, produce o colită inflamatorie (materii fecale cu mucus, sânge și celule inflamatorii) asemănătoare celei determinate de *Shigella*, afectând în special copiii și călătorii în țări subdezvoltate; pentru a produce boala, trebuie să fie  $10^8$ - $10^{10}$  CFU.
- *E. coli enteroagregativă și aderentă difuz (EAEC)*: inițial, a fost descrisă la copiii mici din țările subdezvoltate, dar studii mai recente au arătat că EAEC poate fi o cauză obișnuită de diaree apoasă prelungită la toate grupele de vârstă din țările industrializate.

### Diagnostic

De obicei, diagnosticul specific nu este necesar, cu excepția cazurilor în care este implicată STEC/EHEC. Pentru a identifica STEC/EHEC, testele pentru toxina Shiga sau genele toxinei sunt mult mai sensibile, specifice și rapide comparativ cu screeningul pentru tulpinile de *E. coli* care nu fermentează sorbitolul, urmat de serotiparea pentru O157.

### TRATAMENT

#### Infecțiile intestinale produse de *E. coli*

- Vezi [Cap. 91](#) pentru mai multe detalii. Se recomandă tratamentul de substituție a apei și a electroliților, precum și evitarea antibioticelor în infecția cu STEC/EHEC (întrucât utilizarea de antibiotice crește incidența sindromului hemolitic-uremic).

## ■ INFECȚIILE CU KLEBSIELLA

### Epidemiologie

*K. pneumoniae* colonizează colonul a 5-35% dintre indivizii sănătoși și, din punct de vedere medical, este cea mai importantă specie de *Klebsiella*. *K. oxytoca* produce în primul rând infecții la pacienții spitalizați pe termen lung (în spitale sau centre de îngrijire); *K. pneumonia* subspecia *rhinoscleromatis*, care cauzează rinoscleromul, și *K. pneumoniae* subspecia *ozaenae*, care determină rinita cronică atrofică, infectează pacienții din climatul tropical.



## Manifestări clinice

- Ca și în alte infecții cu BGN, manifestările clinice depind de locul infecției.
- **Pneumonia:** *Klebsiella* este o cauză neobișnuită de pneumonie dobândită în comunitate, care apare în primul rând la pacienții cu o boală subiacentă (de exemplu, alcoolism, diabet zaharat, boală pulmonară obstructivă cronică) și la pacienții spitalizați pe termen lung (în spitale sau centre de îngrijire).
    - Manifestările clinice sunt similare celor din pneumoniile cauzate de alte BGN enterice, cu producerea de sputa purulentă și infiltrate pulmonare (vizibile la radiografia pulmonară).
    - Infecția poate evolua la necroză pulmonară, revărsat pleural și empiem.
  - **ITU:** *K. pneumonia* cauzează 1-2% dintre cazurile de cistită necomplicată și 5-17% dintre cazurile de ITU complicate.
  - **Infecții abdominale:** *Klebsiella* cauzează un spectru de afecțiuni similare celor produse de *E. coli*, dar acestea sunt mult mai rare. Variantele hipervirulente care conțin serotipul capsular K1 sau K2 au devenit mai frecvente în ultimii zece ani.
  - **Bacteriemia:** bacteriemia poate apărea ca urmare a unei infecții primare localizate oriunde în organism; infecțiile tractului urinar, ale tractului respirator și ale abdomenului (în special abcesul hepatic) reprezintă 15-30% dintre episoade.
  - **Alte infecții:** celulita sau infecțiile țesuturilor moi cauzate de *Klebsiella* afectează mai frecvent țesuturile devitalizate și pacienții imunocompromiși. De asemenea, *Klebsiella* poate determina endoftalmită, sinuzită nosocomială și osteomielită.

## Diagnostic

De obicei, *Klebsiella* produce fermentarea lactozei, deși subspeciile *rhinoscleromatis* și *ozaenae* nu produc această fermentație și sunt indol-negative.

### TRATAMENT Infecțiile cu *Klebsiella*

- *Klebsiella* este rezistentă la ampicilină și ticarcilină.
  - Rezistența la cefalosporine de generația a treia este în creștere ca și frecvența izolatelor care conțin ESBL.
  - Rezistența la fluorochinolone este în creștere, în special la tulpinile care conțin ESBL.
- Este prudent să se administreze tratament empiric cu amikacină sau carbapenemi pentru infecțiile grave sau cele nosocomiale produse de *Klebsiella*; totuși, tulpinile care produc carbapenemaze sunt tot mai frecvente. Terapia optimă pentru tulpinile care produc carbapenemaze nu este bine stabilită, dar tigeclina, polimixina B și colistinul sunt utilizate frecvent pe baza profilului sensibilității *in vitro*.

## ■ INFECȚIILE CU *PROTEUS*

### EPIDEMIOLOGIE

*P. mirabilis* face parte din flora normală la 50% dintre persoanele sănătoase și este răspunzător de 90% dintre infecțiile cu *Proteus*. *P. vulgaris* și *P. penneri*

sunt izolate în primul rând de la pacienții spitalizați pe termen lung (în spitale sau centre de îngrijire).

### Manifestări clinice

Majoritatea infecțiilor cu *Proteus* sunt localizate în tractul urinar. Speciile de *Proteus* reprezintă 1-2% dintre ITU necomplicate, 5% dintre ITU nosocomiale și 10-15% dintre ITU complicate (în special cele asociate cateterelor urinare).

- *Proteus* produce în cantități mari urează, care determină alcalinizarea urinei și, în final, formarea de calculi de struvit și carbonat-apatită.
- Alte localizări ale infecției sunt mai rare, incluzând pneumonia, infecțiile abdominale, de țesuturi moi și bacteriemia.

### Diagnostic

Tulpinile de *Proteus* sunt în general lactozo-negative, produc  $H_2S$  și sunt caracterizate printr-o abilitate unică de cățărare pe mediu agar. *P. mirabilis* este indol-negativ, în timp ce *P. vulgaris* și *P. penneri* sunt indol-pozitivi.

### TRATAMENT Infecțiile cu *Proteus*

- *P. mirabilis* este sensibil la majoritatea antibioticelor cu excepția tetraciclinei, a nitrofurantoinului, a polimixinei B și a tigeclinei. Rezistența la ampicilină, cefalosporine de generația întâi și fluorochinolone este în creștere.
- *P. vulgaris* și *P. penneri* sunt mai rezistente; aproximativ 30% dintre izolatele de *P. vulgaris* au o AmpC  $\beta$ -lactamază inductibilă. Imipenemul, cefalosporinele de generația a patra, amikacina și TMP-SMX au o eficacitate foarte bună; 90-100% dintre izolatele de *Proteus* sunt sensibile.

### ■ INFECȚII CAUZATE DE ALTE MICROORGANISME ENTERICE GRAM-NEGATIVE

- *Enterobacter* (de exemplu, *E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Acinetobacter* (de exemplu, *A. baumannii*), *Serratia* (de exemplu, *S. marcescens*) și *Citrobacter* (de exemplu, *C. freundii*, *C. koseri*) cauzează de obicei infecții nosocomiale. Factorii de risc includ: imunosupresia, bolile asociate, utilizarea anterioară de antibiotice și internarea în secția de terapie intensivă.
- Infecțiile produse de *Morganella* (de exemplu, *M. morganii*) și *Providencia* (de exemplu, *P. stuartii*, *P. rettgeri*) sunt asemănătoare celor produse de *Proteus* din punct de vedere epidemiologic, patogen și al manifestărilor clinice, dar apar aproape exclusiv la persoanele spitalizate pe termen lung în centre de îngrijire și, într-un grad mai redus, la pacienții spitalizați.

### Manifestări clinice

În general, aceste microorganisme determină un spectru de afecțiuni similar altor BGN, inclusiv pneumonie (în special asociată ventilației mecanice), ITU (în special legate de inserția de catetere), infecții asociate cu dispozitive intravasculare, infecții ale plăgii chirurgicale și infecții abdominale.

- Infecțiile produse de *Citrobacter*, *Morganella* și *Providencia* sunt asociate cu ITU.
- *Acinetobacter* a cauzat infecții ale țesuturilor moi și ale oaselor la soldații cu plăgi de război și este un germen cunoscut în secțiile de arși.



## TRATAMENT

## Infecții cauzate de alte microorganisme enterice Gram-negative

- Rezistența semnificativă la antibiotice a acestor microorganisme face ca tratamentul să fie dificil.
  - Multe dintre aceste microorganisme (de exemplu, *Serratia*, *Providencia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*) au AmpC  $\beta$ -lactamază depresibilă, care determină rezistența la cefalosporine de generația a treia, monobactami și – în multe cazuri – la combinația  $\beta$ -lactami/inhibitori de  $\beta$ -lactamază.
- Carbapenemii și amikacina sunt mai active, iar cefalosporinele de generația a patra sunt active cu condiția ca microorganismul să nu exprime un ESBL. Testarea sensibilității este esențială. Unele izolate pot fi sensibile doar la colistin și polimixină B.

■ INFECȚIILE CU *AEROMONAS*

*A. hydrophila* determină > 85% dintre infecțiile cu *Aeromonas*. Aceste microorganisme proliferază în apa potabilă, sursele de apă dulce și sol, și sunt o cauză posibilă de gastroenterite. *Aeromonas* cauzează bacteriemie și septicemie la sugari și pacienți imunocompromiși, în special la cei cu cancer, boală hepatobiliară, traumatisme sau arsuri. Microorganismul poate produce leziuni cutanate similare celor din ectima cangrenoasă, cauzată de *Pseudomonas aeruginosa*. *Aeromonas* determină infecții nosocomiale legate de catetere, incizii chirurgicale și folosirea de lipitori.

## TRATAMENT

Infecțiile cu *Aeromonas*

- De obicei, *Aeromonas* este sensibil la fluorochinolone (de exemplu, ciprofloxacină, 500 mg p.o. la 12 ore sau 400 mg i.v. la 12 ore), cefalosporine de generația a treia, carbapenemi și aminoglicozide.
- Testarea sensibilității este esențială pentru a ghida antibioterapia, întrucât *Aeromonas* poate produce diferite  $\beta$ -lactamaze, inclusiv carbapenemaze.

■ INFECȚIILE CU *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ȘI MICRORGANISME ÎNRUDITE

Speciile de *Pseudomonas* sunt patogeni Gram-negativi care nu fermentează lactoza. Acest grup include trei genuri importante din punct de vedere medical – *Pseudomonas*, *Burkholderia* și *Stenotrophomonas* – care în mod tipic cauzează infecții oportuniste.

■ INFECȚIILE CU *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

## Microbiologie

*P. aeruginosa* este un bacil Gram-negativ mobil, care produce un pigment albastru sau verzui și care poate avea un aspect mucoïd (evident în special la izolatele de la pacienții cu fibroză chistică). Diferă de BGN enterici prin reacția pozitivă la testul cu oxidază și prin faptul că nu fermentează lactoza.

## Epidemiologie

Deoarece *P. aeruginosa* se găsește în majoritatea mediilor umede (de exemplu, în sol, apă de la robinet, pe blaturile de bucătărie), oamenii vin în contact

în mod obișnuit cu acest microorganism. Cei mai importanți factori care predispon la infecția cu *P. aeruginosa* includ: distrugerea barierelor cutanate sau mucoase (de exemplu, după arsuri sau traumatisme), imunosupresie (de exemplu, din cauza neutropeniei, SIDA sau a diabetului zaharat) sau distrugerea florei bacteriene normale (de exemplu, din cauza antibioterapiei cu spectru larg).

- *P. aeruginosa* nu mai este o cauză majoră de bacteriemie gravă la pacienții cu neutropenia sau arsuri.
- Bacteriemia determinată de *P. aeruginosa* este în prezent mai frecventă la pacienții din secțiile de terapie intensivă.

### Manifestări clinice

Teoretic, infecția cu *P. aeruginosa* se poate localiza oriunde în organism, dar are predilecție crescută pentru plămâni.

- **Pneumonia:** *P. aeruginosa* este considerată cauza majoră a pneumoniei asociate cu ventilația mecanică, deși colonizarea este greu de deosebit de infecția adevărată.
  - Din punct de vedere clinic, pacienții prezintă infiltrate lent progresive, deși, în unele cazuri, evoluția poate fi rapidă. Infiltratele se pot necroza.
  - Nu se cunoaște dacă o procedură invazivă (de exemplu, lavajul bronhoalveolar, prelevarea de probe prin periaj protejat din căile aeriene inferioare) este superioară aspirației traheale pentru obținerea de probe pentru culturi.
  - Infecția respiratorie cronică cu *P. aeruginosa* se asociază cu afecțiuni subiacente sau condiții predispozante (de exemplu, fibroza chistică, bronșiectazia).
- **Bacteriemia:** manifestările clinice ale bacteriemiei cu *P. aeruginosa* sunt asemănătoare septicemiei.
  - Leziunile cutanate patognomonice (ectima cangrenoasă), care inițial sunt nedureroase, roșiate și maculo-papulare, ulterior devenind roșii și necrotice, apar la pacienții cu neutropenie importantă sau cu infecție cu HIV.
  - Infecțiile endovasculare apar mai ales la utilizatorii de droguri injectabile i.v. și la pacienții cu valve protetice.
- **Infecțiile osoase și articulare:** *P. aeruginosa* este o cauză rară de infecții osoase și articulare.
  - Utilizarea de droguri injectabile (asociată cu infecțiile articulației sterno-claviculare și osteomielita vertebrală) și ITU la pacienții vârstnici (asociată cu osteomielita vertebrală) sunt factori de risc.
  - Osteomielita piciorului determinată de *Pseudomonas* apare după o plagă înțepată produsă prin pantof și este mai frecventă la copii.
- **Infecțiile SNC:** infecțiile SNC cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* sunt relativ rare și aproape întotdeauna secundare unei intervenții chirurgicale sau a unui traumatism.
- **Infecțiile oculare:** pot apărea keratita și ulcerările corneene, de obicei în urma unui traumatism sau a unei leziuni de suprafață din cauza lentilelor de contact. Aceste afecțiuni evoluează rapid, necesitând intervenție terapeutică imediată. Endoftalmita cu *P. aeruginosa* secundară bacteriemiei este o boală fulminantă cu durere severă, chemozis, scăderea acuității vizuale, uveită anterioară, implicarea vitrosului și panoftalmită.



- **Infecțiile otice:** în plus față de otita ușoară a înotătorului, infecția otică cu *Pseudomonas* este o otită externă malignă, cu durere otică severă și scăderea acuității auditive.
  - Pacienții pot prezenta paralizii de nervi cranieni sau tromboză de sinus cavernos.
  - Majoritatea infecțiilor auriculare cauzate de *P. aeruginosa* apar la pacienții diabetici în vârstă.
- **ITU:** ITU determinate de *P. aeruginosa* apar ca urmare a unui corp străin în tractul urinar, a unei obstrucții la nivelul tractului genito-urinar, a folosirii instrumentelor sau a intervențiilor chirurgicale la acest nivel.
- **Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi:** *P. aeruginosa* poate cauza o varietate de dermatite, incluzând piodermita cangrenoasă la pacienții neutropenici, folliculită și alte leziuni papulare și veziculare. Epidemiile multiple au fost legate de bazine de apă caldă contaminată, spa sau piscine contaminate.
- **Infecțiile la pacienții cu febră și neutropenie:** *P. aeruginosa* este vizată întotdeauna în tratamentul empiric al acestor pacienți, având în vedere rata înaltă de infecție și de mortalitate asociată la acești pacienți.
- **Infecțiile la pacienții cu SIDA:** infecțiile cu *P. aeruginosa* la pacienții cu SIDA pot fi fatale chiar dacă manifestările clinice nu sunt severe.
  - Pneumonia este cel mai comun tip de infecție, boala cavităară având o frecvență înaltă.
  - De la apariția terapiei antiretrovirale, incidența infecțiilor cu *P. aeruginosa* a scăzut la acești pacienți, dar continuă încă să apară.

## TRATAMENT

### Infecțiile cu *P. aeruginosa*

- Vezi Tabelul 99-1 pentru opțiuni și scheme de tratament.
- Unele studii observaționale au arătat că un singur medicament  $\beta$ -lactamic antipseudomonal modern la care izolatele sunt sensibile este mai eficient în comparație cu tratamentul combinat. Cu toate acestea, dacă – în mediul local – sensibilitatea la agenții de primă linie este < 80%, terapia combinată empirică trebuie administrată până când sunt disponibile rezultatele testelor de sensibilitate.

## ■ INFECȚII PRODUSE DE ALTE SPECII ÎNRUDITE CU *PSEUDOMONAS*

### *Stenotrophomonas maltophilia*

*S. maltophilia* este un patogen oportunist patogen. Cele mai multe infecții apar în cazurile în care s-a administrat anterior antibioterapie cu spectru larg care a distrus flora normală la pacienții imunocompromiși.

- *S. maltophilia* determină pneumonie, în special asociată cu ventilația mecanică, cu sau fără bacteriemie.
- Au fost descrise infecții asociate cu o linie venoasă centrală (mai frecvente la pacienții cu cancer) și ectimă cangrenoasă la pacienții neutropenici.

### *Burkholderia cepacia*

Acest microorganism poate coloniza căile aeriene în timpul administrării unui tratament antibiotic cu spectru larg, cauzând pneumonie asociată cu ventilație mecanică, infecții asociate cu cateterizarea și infecții ale plăgilor.

- *B. cepacia* este cunoscută ca un patogen nosocomial rezistent la antibiotice la pacienții spitalizați în secțiile de terapie intensivă.

- *B. cepacia* poate determina un sindrom rapid fatal de insuficiență respiratorie și septicemie (sindromul „cepacia”) la pacienții cu fibroză chistică.

## TRATAMENT Infecțiile cu *S. maltophilia* și *B. cepacia*

Rezistența intrinsecă la multe antibiotice limitează tratamentul. Vezi Tabelul 99-1 pentru schemele de antibiotice recomandate.

## Alte microorganisme

Melioidoza este endemică în Asia de Sud-Est și este cauzată de *B. pseudomallei*. Morva se asociază cu contactul apropiat cu cai sau alte cabaline și este cauzată de *B. mallei*. Aceste afecțiuni se manifestă ca boli pulmonare sau extra-pulmonare cronice supurative sau ca septicemie acută.

## INFECȚIA CU LEGIONELLA

### Microbiologie

Membrii familiei Legionellaceae sunt bacili Gram-negativi aerobi, care cresc pe agar îmbogățit cu extract de drojdie și cărbune tamponat (BCYE). Speciile de *L. pneumophila* determină 80-90% dintre infecțiile umane cu *Legionella* și includ 16 serogrupuri; serogrupurile 1, 4 și 6 sunt cel mai adesea implicate în infecțiile umane.

### Epidemiologie

- Habitatul natural al *Legionella* este reprezentat de apele dulci și sursele de apă dulce, inclusiv sistemele de distribuție a apei.
- *Legionella* se transmite la om în principal prin aspirație, dar și prin aerosoli și instilare directă în plămâni în timpul manevrelor intervenționale pe tractul respirator.
- *Legionella* se clasifică între primele patru microorganisme care determină pneumonie dobândită în comunitate, fiind responsabilă pentru 2-9% dintre cazuri. Este responsabilă de 10-50% dintre cazurile de pneumonie nosocomială, atunci când depozitele de apă ale spitalului sunt colonizate cu acest microorganism.
- Pacienții cu boala pulmonară cronică, care fumează și/sau au vârstă înaintată, imunosupresați, sau care au fost externați recent au un risc crescut de infecție cu *Legionella*.

### Manifestări clinice

Legioneloza se poate manifesta ca boală acută, febrilă, autolimitantă (febra Pontiac) sau ca pneumonie (boala legionarului).

- Febra Pontiac este o boală asemănătoare cu gripa, cu o perioadă de incubație de 24-48 de ore. Cele mai frecvente simptome, apărând în până la 97% din cazuri, sunt starea de rău general, oboseala și mialgiile. Febra și cefaleea sunt, de asemenea, foarte frecvente, dar, în febra Pontiac, nu apare pneumonie. Boala este autolimitantă și nu necesită tratament antibiotic. Convalescența durează de obicei câteva zile.
- Boala legionarilor este mai severă decât pneumoniile atipice și este mai frecventă la pacienții internați într-o unitate de terapie intensivă.
  - După perioada de incubație de 2-10 zile, apar simptome nespecifice (de exemplu, stare de rău general, oboseală, anorexie și cefalee), urmate de apariția de tuse ușoară și puțin productivă. Durerea toracică poate fi severă.



**TABELUL 99-1 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN INFECȚIILE CAUZATE DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA ȘI SPECII ÎNRUDITE**

Infecție	Antibiotice și doze	Observații
Bacteriemie		
Pacient fără neutropenie	<p>Monoterapie:</p> <p>Ceftazidim (2 g la 8 ore i.v.) sau cefepim (2 g la 12 ore i.v.)</p> <p>Terapie combinată:</p> <p>Piperacilină/tazobactam (3,375 g la 4 ore i.v.) sau imipenem (500 mg la 6 ore i.v.) sau meropenem (1 g la 8 ore i.v.) sau doripenem (500 mg la 8 ore i.v.)</p> <p><i>plus</i></p> <p>Amikacină (7,5 mg/kgcorp la 12 ore sau 15 mg/kgcorp la 24 de ore i.v.)</p>	Se adaugă un aminoglicozid pentru pacienții în șoc și în regiunile sau spitalele unde rata de rezistență la antibioticele $\beta$ -lactamice este înaltă. Tobramicina poate fi utilizată în locul amikacinei (sensibilitatea permite). Durata terapiei este de cel puțin 2 săptămâni
Pacient cu neutropenie	Cefepim (2 g la 8 ore i.v.) și oricare dintre antibioticele de mai sus (cu excepția doripenemului) în aceleași doze	
Endocardită	Aceeași schemă de administrare ca pentru septicemie pentru 6-8 săptămâni	Rezistența în timpul terapiei este frecventă. În cazul recăderilor, se recomandă intervenție chirurgicală.
Pneumonie	Aceeași schemă de administrare ca pentru septicemie, cu excepția faptului că carbapenemii disponibili nu trebuie să fie singurele medicamente primare din cauza rezistenței crescute în timpul terapiei	IDSA recomandă adăugarea unui aminoglicozid sau a ciprofloxacinii. Durata tratamentului este de 10-14 zile
Infecție osoasă, otită externă malignă	Cefepim sau ceftazidim în aceleași doze ca la bacteriemie; aminoglicozidele nu sunt necesare; se poate utiliza ciprofloxacină (500-750 mg la 12 ore p.o.)	Durata terapiei este în funcție de antibiotic (de exemplu, 6 săptămâni pentru agenții $\beta$ -lactamici și cel puțin 3 luni pentru terapia orală, cu excepția osteomielitei prin plagă înțepată; (în acest caz, tratamentul trebuie administrat 2-4 săptămâni)
Infecții SNC	Ceftazidim sau cefepim (2 g la 8 ore i.v.) sau meropenem (1 g la 8 ore i.v.)	Abcese sau alte infecții în spațiu închis necesită drenaj. Durata tratamentului este $\geq 2$ săptămâni

TAI

Inf

Inf

I

I

O

Scanned with OKEN Scanner

ITU

Inf

rug

plu

ant

Inf

rug

plu

ant

Inf

rug

plu

ant

Inf

rug

plu

ant

Inf

rug

plu

ant

Inf

rug

plu

ant

Inf

rug

plu

ant

Inf

rug

plu

ant

Inf

rug

plu

ant

Abrevie

**TABELUL 99-1 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN INFECȚIILE CAUZATE DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ȘI SPECII ÎNRUDITE (CONTINUARE)**

Infecție	Antibiotice și doze	Observații
<b>Infecții oculare</b>		
Keratită/ulcerații	Tratament topic cu picături oculare cu tobramicină/ciprofloxacină/levofloxacină	Se utilizează doza maximă disponibilă sau preparată în farmacie
Endoftalmită	Ceftazidim sau cefepim ca la infecțiile SNC <i>plus</i> Tratament topic	
ITU	Ciprofloxacină (500 mg la 12 ore p.o.) sau levofloxacină (750 mg la 24 ore p.o.) sau orice aminoglicozid (doza zilnică totală, administrată o dată pe zi)	Dacă este prezentă obstrucția sau un corp străin, pot apărea recăderi
Infecție cu <i>P. aeruginosa</i> cu plurirezistență la antibiotice	Colistin (100 mg la 12 ore i.v.) pentru cea mai scurtă perioadă în care se obține un răspuns clinic	Dozele utilizate variază. Ajustarea acestora este necesară în insuficiența renală. În caz de pneumonie, se poate folosi colistin pe cale inhalatorie (100 mg la 12 ore)
Infecția cu <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TMP-SMX (1 600/320 mg la 12 ore i.v., 14 zile)  Ticarcilină/clavulanat (3,1 g la 4 ore, 14 zile)	Rezistența la toate antibioticele este în creștere. Levofloxacină poate fi o alternativă, dar nu există studii clinice concludente despre acest agent
Infecția cu <i>Burkholderia cepacia</i>	Meropenem (1 g la 8 ore i.v., 14 zile)  TMP-SMX (1 600/320 mg la 12 ore i.v., 14 zile)	Rezistența la ambele medicamente este în creștere. Nu se utilizează în combinație din cauza posibilului antagonism
Melioidoza, morva	Ceftazidim (2 g la 6 ore, 14 zile) sau meropenem (1 g la 8 ore i.v., 14 zile) sau imipenem (500 mg la 6 ore, 14 zile)  <i>urmat de</i> (1 600/320 mg la 12 ore i.v., 3 luni)	

**Abrevieri:** IDSA, Infectious Diseases Society of America; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.



- Semnele radiologice sunt nespecifice, dar, la 28-63% dintre pacienți, se evidențiază la internare revărsat lichidian pleural.
- Boala legionarilor nu este ușor de deosebit de pneumonia de alte etio-logii pe baza manifestărilor clinice, dar diareea, starea de confuzie, temperatura  $>39^{\circ}\text{C}$ , hiponatremia, creșterea nivelurilor aminotransferazelor, hematuria, hipofosfatemia și creșterea nivelului creatin fosfokinazei sunt mai frecvente decât în alte pneumonii.
- Infecția extrapulmonară apare de obicei din cauza diseminării hemato-gene și cel mai comun sediu extrapulmonar al legionelozei este inima (de exemplu, miocardită, pericardită).

### DIAGNOSTIC

Testarea pentru *Legionella* – în special testarea antigenului urinar *Legionella* – se recomandă pentru toți pacienții cu pneumonie dobândită în comunitate.

- Sputa și probele obținute prin bronhoscopie pot fi evaluate prin metoda colorării cu DFA (*direct fluorescent antibody*) și culturi.
  - Testul DFA este un test rapid și specific, însă mai puțin sensibil decât culturile.
  - Culturile pe mediile BCYE (cu antibiotice care supresează flora concu-rentă) necesită 3-5 zile pentru a se pozitiva.
- Confirmarea serologică necesită compararea probelor obținute în faza acu-tă și în faza de convalescență. O creștere de 4 ori a titrului de anticorpi este diagnostică; uneori pot trece 12 săptămâni pentru detectarea răspunsului de anticorpi.
- Metoda pentru decelarea în urină a antigenului *Legionella* este rapidă, rela-tiv ieftină, ușor de realizat, înalt specifică și a doua ca sensibilitate după cul-tură. Testul este fezabil doar pentru serogrupul 1 de *L. pneumophila* care de-termină aproape 80% dintre infecțiile cu *Legionella*.
  - Antigenul din urină este detectabil la 3 zile după debutul bolii clinice și dispare după două luni, deși pozitivarea poate fi prelungită când pacienții primesc tratament cu glucocorticoizi.
  - Testul nu este influențat de administrarea de antibiotic.

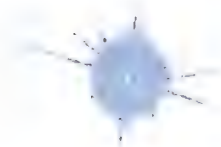
### TRATAMENT

#### Infecțiile cu *Legionella*

- Noile macrolide (de exemplu, azitromicină, 500 mg/zi p.o., cu luarea în considerare a dublării primei doze, sau claritromicină, 500 mg x 2/zi i.v. sau p.o.) sau fluorochinolonele (de exemplu, levofloxacină, 750 mg/zi i.v. sau 500 mg/zi p.o., sau moxifloxacină, 400 mg/zi p.o.) sunt cele mai eficiente.
  - În cazurile grave, se recomandă rifampicină (100-600 mg x 2/zi) com-binată cu oricare clasă de antibiotice.
  - Ca tratament alternativ, se folosesc tetraciclonele (doxiciclină 100 mg x 2/zi, i.v. sau p.o.).
- Durata totală recomandată a terapiei este 10-14 zile la pacientul imuno-competent; o durată mai lungă (trei săptămâni) pare a fi potrivită pentru pacienții imunodeprimați și la cei care au boală avansată.
  - În cazul în care se utilizează azitromicina, datorită timpului de înjumă-tățire lung, este suficientă o cură terapeutică de 5-10 zile.
  - Răspunsul clinic apare, de obicei, în 3-5 zile de la inițierea tratamentului parenteral, care poate fi înlocuit în acest moment cu terapia orală.

### Prognostic

Ratele de mortalitate sunt de aproximativ 80% în rândul pacienților imunosupresați care nu primesc terapie antimicrobiană adecvată precoce în evoluția bolii. În cazul în care se administrează precoce tratamentul antibiotic adecvat, ratele de mortalitate în cazul pneumoniei comunitare cu *Legionella* în rândul pacienților imunocompetenți variază între 0 și 11%. Starea de oboseală, simptomele neurologice și slăbiciunea pot persista > 12 luni.



Pentru mai multe informații, vezi Barlam T. F., Kasper D. L.: Infections Due to the HACEK Group and Miscellaneous Gram-Negative Bacteria, cap. 146, p. 1233; Sabria M., Yu V. L.: *Legionella* Infections, cap. 147, p. 136; Russo T. A., Johnson J. R.: Diseases Caused by Gram-Negative Enteric Bacilli, cap. 149, p. 1246; Paterson D. L., Peleg A. Y.: *Acinetobacter* Infections, cap. 150, p. 1258; și Ramphal R.: Infections Due to *Pseudomonas* Species and Related Organisms, cap. 152, p. 1266, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 100

### Infecții cauzate de diverși bacilli Gram-negativi



### BRUCELOZA

#### Microbiologie

Brucelele sunt bacili sau cocobacili Gram-negativi mici, neîncapsulați, imobili și facultativ intracelulari. Genul *Brucella* include patru specii majore relevante clinic: *B. melitensis* (dobândită în principal de la capre, oi și cămile), *B. suis* (de la porcine), *B. abortus* (de la bovine) și *B. canis* (de la câini).

#### Epidemiologie

*Brucella* este transmisă prin ingestia, inhalarea sau expunerea cutanată sau mucoasă; la om, boala se asociază, de obicei, cu expunerea la animalele și produsele lor infectate fie profesională (de exemplu, abatoare, ferme), fie casnică (de exemplu, consumul de alimente infectate, în special produse lactate). Prevalența globală a brucelezei este necunoscută din cauza dificultăților de diagnosticare și a sistemelor de raportare inefficiente.

#### Manifestări clinice

Indiferent de specia infectantă specifică, bruceleza determină adesea unul dintre cele trei pattern-uri: o boală febrilă similară, dar mai puțin severă ca febra tifoidă, febră și monoartrită, de obicei la nivelul genunchiului sau al șoldului,



## TABRUL 100-1 RADIOGRAFIA COLOANEI VERTEBRAL: DIFERENȚE ÎNTRE BRUCELOZĂ ȘI TUBERCULOZĂ

	Bruceloză	Tuberculoză
Localizare	Zona lombară, alte zone	Zona dorsolombară
Vertebre	Multiple sau adiacente	Adiacente
Discită	Tardivă	timpuriu
Corp vertebral	Intact până târziu în evoluție	Morfologic, se deteriorează timpuriu
Compresie de canal vertebral	Rară	Frecventă
Epifizită	Anterosuperioară (semnul Pom)	În general: zona superioară și inferioară a discului, central, subperiostal
Osteofite	Anterolaterale (cioc de papagal)	Rareori
Deformări	Fixarea este rar întâlnită	Fixare anterioară, gibozitate
Recuperare	Scleroză, întregul corp	Variabilă
Abces paravertebral	De mici dimensiuni, bine localizat	Frecvent și pierdere discretă, proces transvers
Abcesul psoasului	Rar	Mai frecvent

la copiii mici (artrită septică) sau febră persistentă, stare de suferință acută și dureri lombare sau de genunchi la bărbații în vârstă (osteomielită vertebrală).

- Perioada de incubație, care poate dura de la o săptămână la câteva luni, este urmată de apariția febrei ondulate, a transpirațiilor, a stării de apatie, astenie și anorexie, și a simptomelor nespecifice (de exemplu, cefalee, mialgii și frisoane).
- Infecția cu *Brucella* poate produce limfadenopatie, hepatosplenomegalie, epididimoorhită, tulburări neurologice și abcese focale.
- Având în vedere febra persistentă și simptomele similare, tuberculoza este cel mai important diagnostic diferențial (Tabel 100-1).

### Diagnostic

Personalul laboratorului trebuie avertizat asupra diagnosticului potențial pentru a-și lua măsurile de precauție pentru prevenirea expunerii profesionale.

- În 50-70% dintre cazuri, bacilul este cultivat cu succes. Culturile în care se folosesc sistemele BACTEC devin de obicei pozitive în 7-10 zile și pot fi considerate negative la 3 săptămâni.
- Testul PCR în probe de sânge sau țesuturi este mai sensibil, mai rapid și mai sigur comparativ cu cultura.
- Testul de aglutinare pentru IgM este pozitiv timpuriu în evoluția infecției. Un titru  $\geq 1:160$  este diagnostic în zonele neendemice, iar un titru  $\geq 1:320$ , în zonele endemice.

**TRATAMENT**    **Bruceloza**

- Schema terapeutică recomandată este streptomycină, 0,75-1 g/zi (sau gentamicină 5-6 mg/kgcorp zilnic), pentru 14-21 de zile, plus doxiciclină, 100 mg x 2/zi, pentru 6 săptămâni.
  - O schemă de tratament alternativ este reprezentată de rifampicină (600-900 mg/zi) plus doxiciclină (100 mg x 2/zi) pentru 6 săptămâni (este recomandarea curentă a OMS).
  - Boala neurologică semnificativă necesită cel puțin 3-6 luni de tratament, cu suplimentarea de ceftriaxonă la schema standard.
  - Endocardita necesită o schemă terapeutică cu patru medicamente (un aminoglicozid, rifampicină, o tetraciclină și ceftriaxonă sau o fluoro-chinolonă) pentru cel puțin 6 săptămâni.
  - Rata recăderilor variază de la 5% la 20% și depinde de antibioticele folosite; pacientul trebuie monitorizat cel puțin 2 ani.

**TULAREMIA****Microbiologie și epidemiologie**

Tularemia este singura boală determinată de *Francisella tularensis*, un bacil mic, Gram-negativ, aerob, fiind un potențial agent folosit în atacurile bioterroriste (Cap. 33).

- Infecția umană este determinată de contactul cu insecte care înțepă sau sunt hematofage (căpușe și muște din familia *Tabanidae*, în special primăvara sau vara), cu animale sălbatice sau domestice (de exemplu, iepuri sălbatici, veverițe) sau cu mediul.
  - Poarta de intrare este prin tegumente sau mucoase fie prin mușcătură sau înțepătură, fie prin excoriații inaparente; de asemenea, infecția se poate produce prin ingestie sau pe cale inhalatorie.
  - Pentru a produce infecția prin injectare în piele sau pe cale inhalatorie, sunt necesare mai puțin de 10 microorganisme.
- Mai mult de 50% dintre cazurile din SUA apar în Arkansas, Oklahoma, South Dakota și Missouri.

**Manifestări clinice**

După o perioadă de incubație de 2-10 zile, tularemia are adesea un debut brusc cu febră, frisoane, cefalee și mialgii. Forma ulceroglandulară/glandulară de tularemie afectează 75-85% dintre pacienți, dar pot apărea și alte câteva sindroame cu manifestări sistemice.

- *Tularemia ulceroglandulară/glandulară*: semnul distinctiv al acestei forme este o ulcerăție indurată, eritematoasă, care se menține 1-3 săptămâni; apare inițial ca o leziune pruriginoasă sau sensibilă, care ulcerează ulterior, având margini bine delimitate și un exsudat citrin; ulcerul dezvoltă progresiv o bază necrotică.
  - Limfadenopatia inghinală/femurală este mai frecventă la adulți, ganglionii limfatici devin fluctuenți și abcedează spontan.
  - În tularemia ganglionară (5-10% dintre cazuri), leziunea cutanată poate să nu fie evidentă.



- **Tularemia oculoglandulară:** la aproximativ 1% dintre pacienți, infectarea conjunctivei – de obicei, prin contactul cu degetele infectate – determină o conjunctivită purulentă cu limfadenopatie regională și durere severă. Limfadenopatia preauriculară dureroasă este specifică tularemiei, deosebind-o de alte afecțiuni.
- **Tularemia orofaringiană și gastrointestinală:** dobândită prin inoculare orală (prin alimente sau degete contaminate), infecția se manifestă cu faringită și adenopatie cervicală, ulceratii intestinale, limfadenopatie mezenterică, diaree, greață, vărsături și dureri abdominale.
- **Tularemia pulmonară:** infecția este dobândită pe cale inhalatorie sau prin diseminare hematogenă în tularemia ulceroglandulară și în cea tifoidică. Semnele și simptomele sunt similare pneumoniei de alte etiologii (de exemplu, tuse neproductivă, dispnee, durere toracică pleuritică; radiografia toracică evidențiază opacități bilaterale, infiltrate lobare și leziuni cavitare).
- **Tularemia tifoidică:** cauzată prin inoculare faringiană sau GI, sau de bacteriemie, tularemia tifoidică se manifestă cu febră și semne de septicemie, în general fără leziuni cutanate sau limfadenopatie. Această formă este rezultatul unui inocul imens sau al unei afecțiuni preexistente imunodeprimante.

### Diagnostic

Diagnosticul de tularemie este cel mai frecvent confirmat prin teste serologice, deși până la 30% dintre pacienții cu infecții vechi de 3 săptămâni prezintă seruri cu teste negative.

- Culturile sunt pozitive doar în 10% dintre cazuri; microorganismul cultivat reprezintă un risc semnificativ pentru personalul laboratorului.
- Testul PCR a fost utilizat pentru a detecta ADN-ul *F. tularensis* în probele clinice, în principal în tularemia ulceroglandulară.

### TRATAMENT Tularemia

- Gentamicina (2,5 mg/kgcorp, i.v x 2/zi, pentru 7-10 zile) este considerat medicamentul de elecție; în cazul în care febra scade în 48-72 de ore de tratament, aceasta va fi administrată 5-7 zile.
  - Streptomicina (1 g i.m. la 12 ore, pentru 10 zile) este, de asemenea, eficientă, dar tobramicina nu are efect.
  - Doxiciclina este o altă alternativă, dar trebuie administrată cel puțin 14 zile, deoarece este singurul antibiotic bacteriostatic împotriva *F. tularensis*.
  - Vindecarea leziunilor cutanate și a ganglionilor limfatici durează 1-2 săptămâni. Poate apărea supurația tardivă a ganglionilor limfatici, cu țesut necrotic steril.

### PESTA

#### Epidemiologie

*Yersinia pestis* este agentul etiologic al pestei (ciuma), o zoonoză sistemică febrilă care afectează în primul rând rozătoarele mici din zonele rurale ale Africii (unde apar 80% dintre toate cazurile de pestă), ale Asiei și ale Americii. După ce populația de rozătoare moare din cauza bolii, puricii (vectorul artropod) caută o nouă gazdă și pot transmite bacteria omului.

- În afară de înțepătura puricilor, infectarea omului se poate produce prin contactul direct cu țesuturile infectate sau prin picături respiratorii. Având în vedere posibilitatea transmiterii pe calea aerului, *Y. pestis* este considerată un potențial agent de bioterorism (Cap. 33).
- În SUA sunt declarate în medie 7 cazuri anual, majoritatea apărând în apropiere de „Four Corners” (punctul de joncțiune al statelor New Mexico, Arizona, Colorado și Utah) și în vestul Californiei, sudul Oregonului și vestul Nevadei.

### Manifestări clinice

Pe glob, pesta bubonică reprezintă 80-95% dintre toate cazurile de pestă, pesta septicemică primară – 10-20% dintre cazuri, iar pesta pulmonară primară – doar un număr mic de cazuri.

- *Pesta bubonică*: după o perioadă de incubație de 2-5 zile, debutul este brusc, cu febră ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), stare de rău, mialgii, amețeli și durere care crește progresiv în intensitate din cauza limfadenitei, în vecinătatea locului de inoculare a bacilului.
  - Ganglionul limfatic devine sensibil, se mărește în volum (bubon), cu consistență păstoasă, la palpare simțindu-se centrul indurat.
  - Cu tratament adecvat, febra se remite în 2-5 zile; fără tratament, infecția poate disemina și determina afecțiuni grave (de exemplu, pestă pneumonică secundară, meningită).
- *Pesta septicemică primară*: pacientul prezintă septicemie Gram-negativă neprecedată de limfadenopatie. Persoanele cu vârsta  $> 40$  de ani au un risc mai mare de a dobândi această formă de pestă, deși poate apărea la toate grupele de vârstă.
- *Pesta pneumonică*: după o perioadă scurtă de incubație, care variază de la câteva ore la 3 zile, pacienții prezintă un debut brusc cu febră, semne și simptome nespecifice (de exemplu, cefalee, mialgii, vărsături) și manifestări respiratorii (de exemplu, tuse, dureri toracice, producere de spută cu hemoptizie).
  - Pneumonia, care este inițial segmentară, poate evolua la pneumonie lobară și apoi bilaterală.
  - Rata mortalității este de aproape 100% fără tratament și de  $> 50\%$  cu tratament eficient.

### Diagnostic

OMS recomandă un diagnostic inițial prezumtiv urmat de confirmare într-un laborator de referință.

- Probele adecvate pentru diagnosticul pestei bubonice, pneumonice și septicemice sunt: aspiratul din bubon (după injectarea unui mililitru de ser fiziologic), lichidul de lavaj bronhoalveolar sau spută și sânge. Colorațiile Gram, Wayson sau Wright-Giemsa ale acestor probe pot evidenția bacilii Gram-negativi bipolari.
- Având în vedere riscul potențial pentru personalul laboratorului, culturile pentru *Y. pestis* trebuie efectuate doar în laboratoare de referință, care utilizează imunofluorescența directă, PCR și/sau liza specifică produsă de un bacteriofag ca test de confirmare pentru identificare. Temperatura optimă de creștere este  $25-29^{\circ}\text{C}$ .
- În absența altor teste diagnostice pozitive, se poate face un diagnostic serologic.



## TRATAMENT

## Pesta

- Medicamentele de elecție sunt streptomicina (1 g i.v. la 12 ore) sau gentamicina (5 mg/kgcorp i.v. la 24 de ore). Ca agenți alternativi se pot utiliza doxiciclina (200 mg/zi p.o./i.v. la 6 ore).
- În cazul pacienților cu pestă pneumonică spitalizați sau al celor cu suspiciune de pestă pneumonică, trebuie implementate măsuri de precauție în ceea ce privește calea respiratorie de transmitere cel puțin 48 de ore de la inițierea tratamentului.
- Profilaxia antimicrobiană postexpunere pentru 7 zile se recomandă persoanelor despre care se știe că au avut contact apropiat (< 2 m), domestic sau în spital, cu bolnavi de pestă pneumonică netratată. Pentru acest tip de profilaxie se utilizează doxiciclina (200 mg/zi p.o./i.v. în 1-2 doze), ciprofloxacină (1 g p.o. la 12 ore) sau TMP-SMX (320 mg de TMP p.o. la 12 ore).

INFECȚIE CU *BARTONELLA*

- Speciile de *Bartonella* sunt bacili Gram-negativi mici, facultativ intracelulari, care cauzează un spectru larg de sindroame infecțioase.
- Majoritatea speciilor de *Bartonella* s-au adaptat pentru a supraviețui în mamiferele domestice sau sălbatice, acestea devenind un rezervor pentru infecția umană; excepțiile sunt *B. bacilliformis* și *B. quintana*, care nu sunt zoonotice.
- În general, manifestările clinice depind atât de specia de *Bartonella* infectantă, cât și de statusul imun al individului infectat.
- Tratamentul sindroamelor cauzate de *Bartonella* este redat în Tabelul 100-2.

## ■ BOALA ZGÂRIETURII DE PISICĂ (BZP)

## Microbiologie și epidemiologie

*B. henselae* este agentul etiologic principal al BZP, deși rareori pot fi implicate și alte specii de *Bartonella*. Conform numelui, contactul (zgârietură, mușcătură, contactul cu saliva pisicii) cu o pisică tânără aparent sănătoasă reprezintă sursa primară de infecție. Adulții sunt afectați la fel de frecvent ca și copiii. În SUA, incidența estimată este de aproximativ 10 cazuri la 100 000 de persoane.

## Manifestări clinice

Dintre pacienții cu BZP, 85-90% prezintă o boală tipică manifestată printr-o leziune (papulă, veziculă sau nodul) la locul mușcăturii, ulterior apărând limfadenopatie regională sensibilă la 1-3 săptămâni de la contactul infectant.

- Ganglionii axilari și epitrochleari sunt cel mai frecvent implicați și supurează în 10-15% dintre cazuri.
- La aproximativ 50% dintre pacienți apar: febră, stare general de rău și anorexie.
- Boala atipică are manifestări extraganglionare (de exemplu, febră de origine necunoscută, manifestări oculare și neurologice, osteomielită).
- La pacienții imunocompetenți, boala se vindecă spontan, fără tratament, în câteva săptămâni sau luni.

**TABLE 100-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC PENTRU INFECȚIILE PRODUSE DE SPECII DE *BARTOLELLA* LA ADULȚI**

Afecțiune	Tratament administrat
Boala zgârieturii de pisică (BZP) tipică	Nu se recomandă de rutină; pentru pacienții cu limfadenopatie extinsă: azitromicină (500 mg p.o. în prima zi, apoi 250 mg p.o. zilnic, pentru 4 zile
Retinita BZP	Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi) plus rifampicină (300 mg p.o. x 2/zi), pentru 4-6 săptămâni
Alte manifestări atipice a BZP <sup>a</sup>	La fel ca pentru retinită; durata tratamentului trebuie individualizată
Febra de tranșee sau bacteriemia cronică cu <i>B. quintana</i>	Gentamicină (3 mg/kgcorp i.v. zilnic, pentru 14 zile) plus doxiciclină (200 mg p.o. zilnic sau 100 mg p.o. x 2/zi), pentru 6 săptămâni
Suspiciune de endocardită cu <i>Bartonella</i>	Gentamicină <sup>b</sup> (1 mg/kgcorp i.v. la 8 ore pentru ≥ 14 zile) plus doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, pentru 6 săptămâni <sup>c</sup> ), plus ceftriaxonă (2 g i.v. zilnic, pentru 6 săptămâni)
Endocardită confirmată cu <i>Bartonella</i>	Tratament ca pentru suspiciunea de endocardită minus ceftriaxona
Angiomatoză bacilară	Eritromicină <sup>d</sup> (500 mg p.o. x 2/zi, pentru 3 luni <i>sau</i> Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, pentru 4 luni)
Pelioza bacilară	Eritromicină <sup>d</sup> (500 mg p.o. x 2/zi pentru 4 luni <i>sau</i> Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, pentru 4 luni)
Bartoneloza (boala Carrión)	
Febra Oroya	Cloramfenicol (500 mg p.o./i.v. zilnic, pentru 14 zile) <i>plus</i> un alt antibiotic (de preferat, β-lactamic) <i>sau</i> Ciprofloxacină (500 mg p.o. x 2/zi pentru 10 zile
Verruga peruana	Rifampicină (10 mg/kgcorp p.o. zilnic, până la maximum 600 mg/zi pentru 14 zile <i>sau</i> Streptomicină (15-20 mg/kg corp i.m. zilnic, pentru 10 zile)

<sup>a</sup> Nu există date concludente despre eficiența tratamentului pentru BZP encefalitică și hepatosplenică. Administrarea aceluiași tratament ca pentru retinită este adecvată.

<sup>b</sup> Unii specialiști recomandă gentamicină în doze de 3 mg/kg corp i.v. zilnic. Dacă gentamicina este contraindicată, se poate adăuga rifampicină (300 mg p.o. x 2/zi) la doxiciclină pentru endocardita cu *Bartonella*.

<sup>c</sup> Unii specialiști recomandă extinderea duratei tratamentului cu doxiciclină pentru 3-6 luni.

<sup>d</sup> Probabil că și alte macrolide sunt eficiente, putând substitui eritromicina sau doxiciclină.

**Sursă:** recomandările sunt modificate după Rollain J.M. și colab.: *Recomandations for treatment of human infections caused by Bartonella species*. Antimicrob Agents Chemother 48:1921, 2004.



## Diagnostic

Testarea serologică este cel mai frecvent folosită, dar sensibilitatea și specificitatea variază. Seroconversia se poate produce în câteva săptămâni. Speciile de *Bartonella* sunt dificil de cultivat, dar testul PCR în țesutul ganglionar, leziunea primară de inoculare sau puroi este foarte sensibil și specific.

### ■ ANGIOMATOZA ȘI PELIOZA BACILARĂ

Angiomatoza bacilară este cauzată de *B. henselae* și *B. quintana*, în timp ce pelioza este produsă de *B. henselae*. Aceste afecțiuni apar la pacienții infectați cu HIV, al căror număr de limfocite T-CD4+ este mai mic de 100/μL.

- Pacienții cu angiomatoză bacilară prezintă una sau mai multe leziuni cutanate nedureroase, care pot fi de culoare cafenie, roșie sau violacee. De asemenea, pot apărea mase sau noduli, plăci ulcerose sau verucoase. *B. quintana* se poate asocia cu leziuni osoase litice, în primul rând la nivelul oaselor lungi.
- Pelioza este o afecțiune limfoproliferativă, caracterizată prin structuri chistice umplute cu sânge, prezente în special la nivelul ficatului, al splinei și al ganglionilor limfatici. La examinarea imagistică, sunt evidențiate de obicei zone hepatice hipodense.
- Ambele afecțiuni sunt diagnosticate pe baza aspectelor histopatologice. Hemoculturile pot fi pozitive.

### ■ FEBRA DE TRANȘEE

- Febra de tranșee (febra de cinci zile) este cauzată de *B. quintana*, care este transmisă prin păduchii de corp la singurul rezervor animal: omul.
- Mult mai rară în prezent comparativ cu perioada Primului Război Mondial, această afecțiune afectează astăzi în primul rând persoanele fără locuință.
- După o perioadă de incubație de 15-25 de zile, boala variază clasic de la o afecțiune febrilă ușoară până la o afecțiune recurentă sau prelungită și debilitantă. Febra este adesea periodică, având episoade de 4-5 zile separate de perioade afebrile de aproximativ 5 zile.
- Diagnosticul necesită identificarea *B. quintana* în hemoculturi.
- Netratată, infecția durează 4-6 săptămâni, decesul fiind rar.

### ■ ENDOCARDITA PRODUSĂ DE BARTONELLA

Speciile de *Bartonella* (în principal *B. quintana* sau *B. henselae*) reprezintă o cauză importantă de endocardită cu culturi negative. Manifestările bolii sunt similare endocarditei acute de orice etiologie (Cap. 89). Chiar dacă sunt incubate pe perioade mai lungi (până la 6 săptămâni), hemoculturile se pozitivează doar în aproximativ 25% dintre cazuri. Testarea serologică sau PCR pentru *Bartonella* din țesutul valvular cardiac sunt utile pentru stabilirea diagnosticului la pacienții cu hemoculturi negative.

### ■ BARTONELOZA (BOALA CARRIÓN)

Bartoneleza este o infecție bifazică produsă de *B. bacilliformis*, care se transmite prin mușca de nisip. Este frecventă în văile munților Anzi din Peru, Ecuador și Columbia.

- *Febra Oroya* este forma sistemică inițială, bacteriemică, iar *verruca peruana* este manifestarea tardivă, eruptivă.

- Febra Oroya se manifestă fie ca o boală febrilă bacteriemică nespecifică, fără anemie, fie ca o anemie hemolitică severă, cu hepatomegalie și icter cu debut acut.
  - În verruga peruană, leziunile cutanate vasculare de culoare roșie, asemănătoare hemangiomului, de dimensiuni variate, apar fie la câteva săptămâni sau luni după boala sistemică, fie fără un istoric sugestiv anterior. Leziunile persistă de la câteva luni până la un an.
- În boala sistemică, pe frotiurile de sânge colorate Giemsa se evidențiază bacilii tipici intraeritrocitari, iar culturile din sânge și măduva hematogenă sunt pozitive; pot fi utile și testele serologice. Biopsia este necesară pentru confirmarea diagnosticului de verruga peruană.

Pentru mai multe informații, vezi Corbel M. J., Beeching N. J.: *Brucellosis*, cap. 157, pag. 1296; Jacobs R. F., Schulze G. E.: *Tularemia*, cap. 158, pag. 1301; Prentice M. B.: *Plague and Other Yersinia Infections*, cap. 159, pag. 1305; și Giladi M., Ephros M.: *Bartonella Infections, Including Cat-Scratch Disease*, cap. 160, pag. 1314, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 101

### Infecțiile cu germeni anaerobi

#### DEFINIȚII

- *Bacterie anaerobă*: necesită presiune scăzută a oxigenului pentru a crește; nu crește pe suprafața mediilor solide în 10% CO<sub>2</sub>.
- *Bacterie microaerobică*: crește într-o atmosferă de 10% CO<sub>2</sub> sau în condiții aerobe și anaerobe, dar cel mai bine crește dacă este prezentă chiar și o cantitate mică de oxigen atmosferic.
- *Bacterie facultativă*: crește în prezența sau în absența oxigenului.

#### TETANOSUL

##### Microbiologie, epidemiologie și patogeneză

Tetanosul este o afecțiune caracterizată prin tonus muscular crescut și spasme cauzate de tetanospasmină („toxina tetanică”), o toxină elaborată de *Clostridium tetani*.

- *C. tetani* este un bacil anaerob, sporulat, Gram-pozitiv, care este distribuit ubicuitar în sol și ai cărui spori sunt foarte rezistenți.
- Tetanosul este o boală comună din cauza ratei scăzute de vaccinare. În anul 2006, aproximativ 290 000 de persoane – majoritatea din Asia de Sud-Est și Africa – au murit din cauza tetanosului; infecțiile materne și neonatale reprezintă aproximativ 60% dintre aceste decese. În anul 2007, în SUA au fost raportate doar 28 de cazuri.
- După ce sporii au contaminat plaga (de obicei, o plagă înțepată sau, în cazul nou-născuților, bontul ombilical) și ajung într-un mediu anaerob adecvat (de exemplu, țesut devitalizat), bacilul proliferază și eliberează toxina.



- Toxina blochează eliberarea neurotransmițătorilor inhibitori (glicină și acid gama-aminobutiric) în terminațiile presinaptice, rigiditatea rezultând prin creșterea ratei de descărcare a neuronului motor alfa.
- O doză de toxină de 2,5 mg/kgcorp poate fi fatală.

### Manifestări clinice

*C. tetani* produce o boală locală ușoară la nivelul mușchilor din apropierea plăgii sau o boală generalizată mult mai gravă (de exemplu, tetanosul nou-născutului).

- În cazul implicării nervilor cranieni în tetanosul cefalic localizat, pot prezenta obstrucție a căilor aeriene din cauza spasmului musculaturii faringiene sau laringiene, situație asociată cu un prognostic nefavorabil.
- Simptomele precoce ale tetanosului generalizat includ: trismus (imposibilitatea de a deschide gura), durere și rigiditate musculară, dureri lombare și dificultăți de înghițire. Pe măsură ce boala progresează, apar spasme musculare dureroase, care uneori sunt suficient de puternice pentru a produce fracturi.
- Fără suport ventilator, insuficiența respiratorie este cea mai frecventă cauză de deces în tetanos.
- Disfuncția sistemului autonom (de exemplu, tensiune arterială labilă, stază GI, secreții traheale crescute, insuficiență renală prin debit crescut) este maximă în a doua săptămână a tetanosului sever, iar decesul printr-un eveniment cardiovascular devine riscul major.

### Diagnostic

Diagnosticul de tetanos se stabilește pe baza datelor clinice. Culturile efectuate din plăgi oferă confirmarea diagnosticului.

### TRATAMENT Tetanos

- Scopul tratamentului timpuriu este eliminarea sursei de toxină și neutralizarea toxinei circulante.
- Plaga de intrare trebuie identificată, curățată și debridată de materialul necrotic pentru a îndepărta focarele anaerobe de infecție și a preveni producerea în continuare de infecții.
- Metronidazolul (400 mg intrarectal sau 500 mg i.v. la 6 ore, pentru 7 zile) este medicamentul de elecție. Penicilina (100 000-200 000 UI/kg corp zilnic) reprezintă o alternativă, dar, teoretic, poate crește spasmele.
- Antitoxina trebuie administrată cât mai curând posibil.
- Tratamentul standard constă în administrarea i.m. a unei singure doze de globulină tetanică imună (TIG; 3 000-6 000 UI) sau antitoxină ecvină (10 000-20 000 UI). Administrarea intratecală de TIG (50-1 500 UI) inhibă progresia bolii și are rezultate mai bune comparativ cu TIG administrată i.m.
- TIG este de preferat deoarece are un risc mai scăzut de reacție anafilactică.
- Monitorizarea și îngrijirea suportivă trebuie făcute într-un mediu calm și liniștit, deoarece lumina și zgomotul pot declanșa spasmele.
- Spasmele sunt controlate prin sedare profundă cu benzodiazepine, clorpromazină și/sau fenobarbital; de asemenea, sulfatul de magneziu poate fi folosit ca relaxant muscular. Doza necesară pentru a controla

- spasmele cauzează depresie respiratorie; de aceea, spasmele sunt greu de controlat în locații unde nu există posibilitatea ventilației mecanice.
- Instabilitatea cardiovasculară în tetanosul sever este dificil de tratat; pot fi necesare sedarea profundă (de exemplu, cu sulfat de magneziu sau morfină) sau administrarea de agenți cu acțiune scurtă care lucrează specific pe sistemul cardiovascular (de exemplu, esmolol, antagoniști de calciu, inotropi).
  - Recuperarea după tetanos poate dura 4-6 săptămâni. Pacientul recuperat trebuie vaccinat deoarece boala naturală nu induce imunitate.

### Profilaxie

Vaccinarea antitetanică previne boala.

- Schema de vaccinare tip „catch-up” recomandă o serie primară de trei doze urmată de încă două doze pentru adolescenții neimunizați. Pentru persoanele care au primit seria primară completă în copilărie, dar nu au primit rapeluri, se recomandă două doze la interval de 4 săptămâni.
- Indivizii cu plăgi predispuse la tetanos trebuie imunizați dacă statusul lor vaccinal este incomplet sau necunoscut, ori dacă au trecut peste 10 ani de la ultima doză. Pacienții cu plăgi care nu sunt considerate curate sau minore trebuie, de asemenea, imunizați pasiv cu TIG.

### Prognostic

Prognosticul este nefavorabil la pacienții cu perioadă scurtă de incubatie (intervalul dintre producerea plăgii și apariția primului simptom) sau o perioadă scurtă de la apariția primului simptom până la primul spasm generalizat.

## BOTULISMUL

### Microbiologie, epidemiologie și patogeneză

Botulismul este o boală paralică produsă de neurotoxine elaborate de *Clostridium botulinum*, o bacterie anaerobă, Gram-pozitivă, care formează spori, precum și de alte specii de *Clostridium*.

- Neurotoxina botulinică determină inhibarea eliberării acetilcolinei la nivelul joncțiunilor neuromusculare printr-un mecanism enzimatic.
  - Toxinele de *C. botulinum* tip A, B, E și (rareori) F produc boala la oameni, toxina tip A cauzând sindromul cel mai sever.
  - Toxina tip E se asociază cu epidemiile prin produse de pește.
- Transmiterea se produce prin consumul de alimente contaminate cu toxină botulinică, dar și prin contaminarea plăgilor cu spori.
  - În Statele Unite, botulismul alimentar se asociază cu conservele preparate în casă.
  - Botulismul la sugari este cea mai comună formă de boală în SUA, cu aproximativ 80-100 de cazuri raportate anual.
- Toxina este sensibilă la căldură (se inactivează prin expunerea la temperatura de 100°C timp de 10 minute), dar sporii sunt foarte rezistenți la căldură (se inactivează prin expunere la 116-121°C, prin sterilizare cu aburi sau în vasele cu presiune); aceste proprietăți subliniază importanța preparării termice adecvate a alimentelor.



- Toxina botulinică este cea mai toxică substanță cunoscută, existând preocupări în ceea ce privește folosirea ei în actele bioteroriste (Cap. 33).

### Manifestări clinice

Cazurile de botulism se pot clasifica în: (1) botulismul alimentar; (2) botulismul plăgilor; (3) botulismul sugarilor; și (4) toxemia intestinală a adultului, similară botulismului la sugar. Boala se manifestă ca o paralizie simetrică de nervi cranieni (diplopie, disartrie, disfonie, ptoză și/sau disfagie), urmată de paralizie simetrică flască descendentă care progresează spre insuficiență respiratorie și deces.

- *Botulismul alimentar* apare la 18-36 de ore după ingestia alimentului contaminat cu toxină și variază ca severitate de la ușoară la fatală (în 24 de ore). Greața, vărsăturile și durerile abdominale pot precede sau pot urma debutului paraliziei; constipația cauzată întotdeauna prezentă. Tipic, febra este absentă.
- *Botulismul plăgilor*: când rănila sunt contaminate cu spori de *C. botulinum*, sporii pot germina la forme vegetative care produc toxină. Sindromul clinic seamănă cu forma alimentară, cu excepția simptomelor GI care sunt de obicei absente.
- În botulismul sugarului și în toxemia intestinală a adultului, sporii germinează în intestine și produc toxina, care este absorbită, producând astfel infecția. La sugari, afecțiunea a fost asociată cu consumul de miere contaminată, de aceea, mierea nu trebuie dată copiilor cu vârsta < 12 luni. Pacienții adulți predispuși la această boală prezintă unele anomalii anatomice sau funcționale intestinale sau au primit de curând tratament cu antibiotic (care a modificat flora normală intestinală).

### Diagnostic

Diagnosticul de botulism trebuie suspectat pe baza datelor clinice și este confirmat prin identificarea toxinei în probele clinice (ser, materii fecale, aspirat gastric, material din plagă), prin bioteste la șoareci (provoacă paralizia șoarecelui după injectare de material contaminat).

- Rezultatul este disponibil în 48 de ore, astfel că decizia clinică (de exemplu, administrarea toxinei botulinice) trebuie luată în absența acestuia.
- Testul poate fi negativ chiar dacă pacientul are botulism; pot fi necesare teste adiționale pentru a exclude alte afecțiuni.

### TRATAMENT

#### Botulism

- Tratamentul necesită în primul rând măsuri suportive și administrarea imediată a antitoxinei botulinice – singurul tratament specific.
  - La adulți, se administrează antitoxină ecvină, iar sugarii trebuie tratați cu antitoxină de origine umană.
  - În botulismul plăgilor, plăgile suspecte și abcesele trebuie explorate, curățate, debridate și drenate prompt. Tratamentul antibiotic (de exemplu, penicilina) trebuie ghidat de judecata clinică, căci beneficiul acestui tratament nu este dovedit.

## Prognostic

Legarea toxinei de celulele nervoase este ireversibilă, dar terminațiile nervoase se regenerează. În general, 95% dintre pacienți se pot recupera complet, dar acest proces poate dura mai multe luni.

## ALTE INFECȚII CLOSTRIDIENE

### Microbiologie și patogeneză

Clostridiile sunt bacterii Gram-pozitive pleiomorfe, care formează spori. Majoritatea speciilor sunt obligatoriu anaerobe; unele dintre ele (de exemplu, *C. septicum*, *C. tertium*) pot crește – dar nu produc spori – în aer.

- La om, clostridiile sunt prezente în mod normal în flora colonului, în tractul genital al femeilor și în mucoasa orală.
- Speciile de *Clostridium* produc mai multe toxine proteice decât orice alt gen bacterian; toxina epsilon de *C. perfringes* este aproape cea mai letală toxină și este considerată un agent potențial de bioterorism (Cap. 33).

### Epidemiologie și manifestări clinice

Infecțiile clostridiene grave variază de la intoxicații (de exemplu, toxiinfecție alimentară, tetanos) până la colită/enterită necrozantă, bacteriemie, mionecroză și sindromul șocului toxic (SST).

- **Contaminarea plăgilor cu clostridii:** dintre plăgile traumatice deschise, 30-80% sunt contaminate cu clostridii. Diagnosticul și tratamentul infecțiilor clostridiene trebuie să se bazeze pe semnele și simptomele clinice, având în vedere că clostridiile sunt izolate cu frecvență egală atât din plăgile supurate, cât și din plăgile vindecate.
- **Infecțiile polimicrobiene implicând clostridiile** – speciile de clostridii pot fi implicate în infecții localizate oriunde în organism; 66% dintre infecțiile abdominale legate de compromiterea integrității mucoasei sunt cauzate de clostridii (cel mai frecvent *C. ramosum*, *C. parfringes* și *C. bifermentans*).
- **Infecțiile enterice clostridiene:** variază de la toxiinfecție alimentară și colită asociată antibioticelor (Cap. 91) până la necroză extinsă a intestinului (de exemplu, enterita necrozantă și enterocolita necrozantă, cauzate de *C. perfringens* tip C și, respectiv, tip A).
- **Bacteriemia clostridiană:** *C. perfringens* cauzează 79% dintre bacteremiile clostridiene; când se asociază cu mionecroza, bacteriemia clostridiană are un prognostic grav.
  - *C. septicum* se asociază, de asemenea, cu bacteriemie (< 5% dintre cazuri). Peste 50% dintre pacienții cu bacteriemie determinată de *C. septicum* au o anomalie sau un neoplasm GI. De asemenea, neutropenia (de orice cauză) se asociază cu bacteriemia clostridiană.
    - Pacienții cu bacteriemie clostridiană – în special cauzată de *C. septicum* – necesită tratament imediat deoarece poate metastaza și cauza mionecroză spontană.
- **Infecții clostridiene ale pielii și ale țesuturilor moi:** infecția necrozată a țesuturilor moi este rapid progresivă și se caracterizează prin distrugere tisulară masivă, formarea de gaz în țesuturi și șoc. Majoritatea pacienților prezintă durere severă, crepitații, indurație maronie cu evoluție rapidă spre supurație, bule violacee și tahicardie.



- *Mionecroza clostridiană (cangrena gazoasă)*: este însoțită de bacteriemie, hipotensiune arterială și insuficiență multiorganică; este invariabil fatală dacă nu este tratată.
  - Dacă este cauzată de un traumatism, cangrena gazoasă are o perioadă de incubație de 6 ore până la mai puțin de 4 zile. Caracteristic, începe cu o durere intensă apărută brusc în regiunea plăgii și un exsudat redus serosangvinolent, urât mirositor, cu bule de gaz.
  - Cangrena gazoasă spontană apare în urma însămânțării hematogene a mușchiului normal cu clostridii toxicogene dintr-o sursă GI. Starea de confuzie, durerea externă în absența unui traumatism și febra ridică un grad înalt de suspiciune.
- SST: infecția endometrială clostridiană (în special cu *C. sordellii*) este legată de obicei cu sarcina și evoluează rapid la SST și deces.
  - Manifestările sistemice, incluzând edemul, revărsatele, leucocitoza masivă (50 000-200 000/ $\mu$ L) și hemoconcentrația (Ht – 75-80%), sunt urmate de apariția bruscă a hipotensiunii arteriale și a insuficienței multiorganice.
  - Febra este absentă de obicei.
- Alte infecții cutanate și ale țesuturilor moi determinate de clostridii sunt: celulita crepitantă (care implică țesutul subcutanat sau retroperitoneal la pacienții cu diabet zaharat), celulita și abcesul produse de *C. histoliticum* și endoftalmita cauzată de *C. sordellii* sau *C. perfringens*

### Diagnostic

Izolarea clostridiilor din diverse locuri nu indică o boală severă; de aceea, trebuie avute în vedere și manifestările clinice.

#### TRATAMENT Alte infecții clostridiene

În Tabelul 101-1 sunt listate schemele terapeutice recomandate în infecțiile clostridiene.

### INFECȚII CU MICROORGANISME ANAEROBE MIXTE

#### Microbiologie, epidemiologie și patogeneză

Bacteriile anaerobe nesporulate sunt componente importante ale florei normale de la nivelul suprafețelor mucoase din cavitatea bucală, tractul GI inferior, piele și tractul genital feminin, contribuind la desfășurarea normală a funcțiilor fiziologice, metabolice și imunologice ale gazdei.

- Majoritatea bacteriilor anaerobe sunt relativ aerotolerante și pot supraviețui aproximativ 72 de ore în prezența unui nivel scăzut de oxigen.
  - Bacteriile anaerobe relevante clinic sunt: cocci Gram-pozitivi (de exemplu, speciile de *Peptostreptococcus*), bacilii Gram-pozitivi (de exemplu, clostridiile care produc spori și *Propionibacterium acnes*) și bacilii Gram-negativi (de exemplu, grupul *B. fragilis* din flora colonică normală, speciile de *Fusobacterium* din cavitatea bucală și tractul GI, speciile de *Prevotella* din cavitatea bucală și tractul genital al femeilor și speciile de *Porphyromonas* din flora orală.
- Infecțiile cauzate de anaerobi sunt tipic polimicrobiene (incluzând cel puțin o bacterie anaerobă și uneori bacterii microaerofile și facultative) și se produc

**TABELUL 101-1 TRATAMENTUL INFECȚIILOR CLOSTRIDIENE**

Infecție	Tratament antibiotic	Alergia la penicilină	Tratament adjuvant/observații
Contaminarea plăgii	Nu	—	—
Infecții polimicrobiene anaerobe implicând clostridiile (de exemplu, de perete abdominal, ginecologice)	Ampicilină (2 g i.v. la 4 ore) <i>plus</i> clindamicină (600-900 mg i.v. la 6-8 ore) <i>plus</i> ciprofloxacina (400 mg i.v. la 6-8 ore)	Vancomicina (1 g i.v. la 12 ore) <i>plus</i> metronidazol (500 mg i.v. la 6 ore) <i>plus</i> ciprofloxacina (400 mg i.v. la 6-8 ore)	Trebuie inițiată terapia empirică Tratamentul se bazează pe rezultatele colorației Gram, ale culturilor și ale testelor de sensibilitate. Se adaugă antibiotice cu acoperire Gram-negativă, dacă este indicat
Septicemie clostridiană	Penicilină (3-4 milioane de unități i.v. la 4-6 ore) <i>plus</i> clindamicină (600-900 mg i.v. la 6-8 ore)	Clindamicină în monoterapie <i>sau</i> Metronidazole <i>sau</i> Vancomicina La fel ca pentru infecțiile polimicrobiene (vezi mai sus)	Bacteriemia tranzitorie fără semne de toxicitate sistemică poate fi ne semnificativă clinic
Cangrenă gazoasă	Penicilină (4 milioane de unități i.v. la 4-6 ore) <i>plus</i> clindamicină (600-900 mg i.v. la 6-8 ore)	Cefoxitin (2 g i.v. la 6 ore) <i>plus</i> clindamicină (600-900 mg i.v. la 6-8 ore)	Sunt extrem de importante explorarea chirurgicală de urgență și debridarea. Trebuie luată în considerare terapia cu oxigen hiperbar după inițierea tratamentului chirurgical și antibiotic

când microorganismele penetrează un loc anterior steril care prezintă o reducere a potențialului oxido-reducător – de exemplu, prin ischemia țesutului, traumatism, intervenție chirurgicală, perforarea unui viscer, șoc sau aspirație. Factorii implicați în patogeniza infecției cu anaerobi sunt: sinergia bacteriană, factorii de virulență bacteriană și mecanismele formării abcesului.



- Anaerobii reprezintă 0,5-12% dintre toate cazurile de bacteriemie, iar *B. fragilis* este izolat în 35-80% dintre cazuri.

## Manifestări clinice

Manifestările clinice ale infecțiilor cu anaerobi depind, în parte, de localizarea anatomică.

- **Infecțiile cavității bucale, ale capului și ale gâtului:** infecțiile odontogene (de exemplu, cariile dentare, boala periodontală, gingivita) sunt frecvente, diseminează local și pot pune în pericol viața pacientului.
  - Gingivita necrozantă ulcerativă acută (gura scobită, stomatita Vincent) se asociază cu gingii dureroase, sângerânde, respirație fetidă, ulcerații cu exsudat de culoare gri, afectând de obicei copiii malnutriți, pacienții cu leucemie sau cu boli debilitante. Se produce distrugerea masivă osoasă și a țesuturilor moi. Leziunile se vindecă, lăsând defecte desfigurante.
  - Infecția necrozantă acută a faringelui se asociază cu gingivita ulcerativă. Simptomele includ: dureri în gât foarte intense, respirație fetidă, senzație de asfixiere; pilierii tonsilari sunt tumefiați, roșii, ulcerați și acoperiți cu o membrană de culoare gri. Aspirația materialului infectat poate duce la formarea de abcese pulmonare.
  - Infecția perifaringiană include abcesul peritonsilar (cauzat de o floră mixtă – anaerobi și streptococci grup A) și infecția spațiului submandibular (*angina Ludwig*), care pornește de obicei de la al doilea sau al treilea molar, în 80% dintre cazuri, și se manifestă prin tumefierea țesuturilor (poate determina obstrucție respiratorie), durere, trismus și deplasarea limbii.
  - Sinuzita și otita cronică (Cap. 64) sunt frecvent determinate de anaerobi.
  - Complicațiile infecțiilor cu anaerobi ale cavității bucale, ale capului și ale gâtului sunt: sindromul Lemierre, osteomielita, infecțiile SNC (de exemplu, abcesul cerebral sau epidural, empiemul subdural), mediastinită, infecțiile pleuropulmonare și diseminarea hematogenă.
    - Sindromul Lemierre, care este în mod tipic cauzat de *Fusobacterium necrophorum*, este o infecție orofaringiană acută cu tromboflebită secundară septică a venei jugulare interne și metastaze, cel mai frecvent în plămâni.
    - Infecția pleuropulmonară include pneumonia de aspirație (care este greu de deosebit de pneumonia chimică produsă de aspirația de suc gastric), pneumonia necrozată, abcesul pulmonar și empiemul pulmonar. Pneumonia bacteriană de aspirație se asociază cu un reflex de vărsătură redus, afectarea înghițirii sau status mintal alterat; abcesul pulmonar anaerob provine de obicei dintr-o sursă dentară.
- **Infecții intraabdominale:** vezi Cap. 90.
- **Infecțiile pelviene:** vezi Cap. 92 pentru mai multe detalii. Bacteriile anaerobe, de obicei în combinație cu coliformii, sunt izolate la majoritatea femeilor cu infecții ale tractului genital (de exemplu, abcesul glandelor Bartholin, salpingita, abcesul tuboovarian, endometrită) care nu sunt produse de germeni transmiși pe cale sexuală. Patogenii anaerobici sunt: *Bacteroides fragilis*, specii de *Prevotella* (*bivia*, *disiens*, *melaninogenica*), coci anaerobi și specii de *Clostridium*.
- **Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi:** vezi Cap. 93 pentru mai multe detalii. Aceste afecțiuni apar cel mai frecvent în zone predispuse contaminării cu fecale sau secreții de la nivelul căilor aeriene superioare.

**TABELUL 101-2 TRATAMENTUL INFECȚIILOR GRAVE PRODUSE DE CEI MAI FRECVENȚI BACILI ANAEROBI GRAM-NEGATIVI**

Terapie de elecție	Doză	Schemă de administrare <sup>a</sup>
Metronidazol <sup>b</sup>	500 mg	La 6 ore
Ticarcilină/acid clavulanic	3,1 g	La 4 ore
Piperacilină, tazobactam	3,375 g	La 6 ore
Imipenem	0,5 g	La 6 ore
Meropenem	1,0 g	La 8 ore

<sup>a</sup> Vezi capitolele pentru boli specifice în HPIM-18 pentru recomandări despre durata terapiei.

<sup>b</sup> În general, trebuie utilizat în conjuncție cu medicamente active împotriva microorganismelor aerobe sau facultative.

**Notă:** toate medicamentele se administrează i.v.

- **Infecțiile osoase și articulare:** apar de obicei în apropierea unei infecții a țesuturilor moi. Actinomicoza este cauza principală a infecțiilor osoase cu anaerobi; în cazul artritelor septice anaerobe, germenii cel mai frecvent izolați aparțin speciei *Fusobacterium*.

### Diagnostic

Pentru a diagnostica infecția cu anaerobi prin culturi din probe clinice, există trei pași esențiali: (1) recoltarea corespunzătoare a probelor, cu evitarea contaminării cu flora normală, (2) transportul rapid al probelor către laboratorul de microbiologie, într-un mediu de transport anaerob, și (3) manevrarea corespunzătoare a probelor. O probă cu miros fetid indică adesea (fiind aproape patognomonică) o infecție anaerobă.

### TRATAMENT Infecții cu microorganisme anaerobe mixte

- Reușita tratamentului infecțiilor anaerobe presupune o combinație între antibiotice adecvate (Tabel 101-2), rezecție chirurgicală sau debridarea țesuturilor devitalizate și drenaj.
  - Având în vedere că cele mai multe infecții cu bacterii anaerobe implică și aerobi, schemele terapeutice trebuie să includă antibiotice active împotriva ambelor clase de bacterii.
  - Infecțiile supradiafragmatice reflectă de obicei flora orodentală, care include microorganisme ce produc beta-lactamază. De aceea, tratamentul trebuie să includă clindamicină, combinația un beta-lactam/inhibitor de beta-lactamază, sau metronidazol în combinație cu un medicament activ împotriva microaerofililor și a streptococilor aerobi.
  - Infecțiile subdiafragmatice trebuie tratate cu antibiotice active împotriva speciilor de *Bacteroides* (de exemplu, metronidazol, combinații de beta-lactamice/inhibitori de beta-lactamaze sau carbapenemi. De asemenea, tratamentul trebuie să acopere flora aerobă Gram-negativă, incluzând enterococi (de exemplu, ampicilină sau vancomicină) atunci când este indicat.
- Pacienții cu infecții anaerobe care nu răspund la tratament sau prezintă recăderi trebuie reevaluați, cu luarea în considerare a efectuării drenajului și a debridării chirurgicale. De asemenea, trebuie urmărită suprainfecția cu bacterii facultative rezistente Gram-negative sau bacterii aerobe.



Pentru mai multe informații, vezi Thwaites C. L., Yen L. M.: Tetanus, cap. 140, p. 1197; Sobel J., Maslanka S.: Botulism, cap. 141, p. 1200; Bryant A. E., Stevens D. L.: Gas Gangrene and Other Clostridial Infections, cap. 142, p. 1204; și Kasper D. L., Cohen-Poradosu R.: Infections Due to Mixed Anaerobic Organisms, cap. 1331, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 102

### Nocardioza și actinomicoza

#### NOCARDIOZA

##### Microbiologie

Speciile de *Nocardia* sunt filamente Gram-pozitive, ramificate, încovoiate, care, de obicei, sunt acido-alcool-rezistente. Aceste actinomicete saprofite aerobe sunt frecvent prezente în sol.

- Nouă specii sau specii complexe au fost cel mai frecvent asociate cu infecția umană.
- Speciația de nocardia este exclusă în cele mai multe laboratoare clinice deoarece este aproape imposibil fără tehnici filogenetice moleculare.
- *Nocardia brasiliensis* este cel mai frecvent asociată cu leziuni cutanate localizate.

##### Epidemiologie

Nocardioza apare oriunde pe glob, având o incidență de aproximativ 0,375 de cazuri la 100 000 de persoane în țările occidentale. Riscul de boală este mai mare la persoanele cu imunitate celulară deficicientă – de exemplu, limfom, transplant, tratament cu glucocorticoizi sau infecții cu HIV cu  $< 250$  celule T CD4 $^{+}$ /μL.

##### Patogeneză

Pneumonia și boala diseminată apar după inhalarea miceliilor bacteriene fragmentate.

- Nocardioza produce abcese sau infiltrație de neutrofile și necroză.
- Nocardiiile și-au dezvoltat o serie de mecanisme care le permite să supraviețuiască în fagocite.

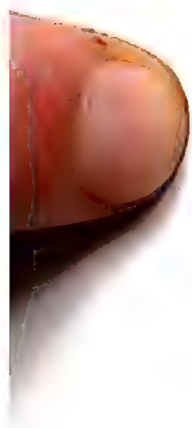
##### Manifestări clinice

- **Boala pulmonară:** pneumonia este de obicei subacută; pacienții solicită asistență medicală la câteva zile sau săptămâni, dar boala poate fi acută la cei cu sistem imunitar compromis.
  - Manifestările clinice includ: tuse productivă pronunțată cu cantități mici de spută groasă și purulentă, febră, anorexie, pierdere în greutate și stare generală modificată; dispneea, hemoptizia și durerea pleuritică sunt mai rare.

- radiografia pulmonară poate evidenția infiltrat nodular unic sau multiplu, cu dimensiuni variabile, care tind să furnizeze cavități. La 25% dintre pacienți apare empiemul pulmonar.
- Diseminarea extrapulmonară apare la > 50% dintre cazuri.
- **Boala extrapulmonară:** în 20% dintre cazurile de boală diseminată, plămânii nu sunt afectați.
  - Diseminarea nocardială se manifestă cu abces subacut cerebral (cel mai frecvent), cutanat, renal, osos și/sau muscular.
  - Abcesul cerebral este, de obicei, supratentorial, frecvent multiloculat, unic sau multiplu, are tendință să dreneze în ventriculi sau în spațiul subarahnoidian.
  - Meningita este rară, iar nocardiiile se izolează greu din LCR.
- **Boala care urmează inoculării transcutanate:** poate avea trei forme: celulită, sindrom limfocutanat sau actinomicetom.
  - *Celulita* debutează la 1-3 săptămâni de la leziunea cutanată (adesea contaminată cu pământ).
    - Leziunile ferme, dureroase, eritematoase, calde și nefluctuante pot implica structurile subiacente, dar diseminarea este rară.
    - *N. brasiliensis* și specii din complexul *N. otitidiscaviarum* sunt cel mai frecvent implicate în apariția celulitei.
  - *Sindromul limfocutanat:* este asemănător sporotrichozei și se manifestă ca un nodul piodermal la locul de inoculare, cu o ulceratie centrală și drenaj purulent sau de culoarea mierii.
    - Nodulii subcutanați apar de obicei de-a lungul vaselor limfatice care drenează leziunea primară.
  - *Actinomicetomul* evoluează de la o tumefacție nodulară la locul traumatismului (tipic la nivelul mâinilor sau al picioarelor, deși poate afecta și alte localizări) până la formarea unei fistule; diseminarea este rară.
    - Conținutul drenat este seros sau purulent și conține mase de micelii.
    - Leziunile, care diseminează lent de-a lungul planurilor fasciale și cuprind zonele adiacente din tegument, țesut celular subcutanat și os, pot determina deformări extensive după luni sau ani.
- **Boala oculară:** endoftalmia poate apărea după o intervenție oculară oftalmologică sau în cursul bolii diseminate.

### Diagnostic

- Sputa și puroiul trebuie examinate microscopic sau cultivate pentru a decela prezența nocardiiilor. La pacienții cu pneumonie nocardială, probele de spută sunt adeseori negative, fiind necesară bronhoscopia pentru a obține probe adecvate.
  - Nocardiiile cresc în cultură în 2-4 săptămâni. Pentru a maximiza posibilitatea de izolare, laboratorul trebuie avertizat când se suspectează o infecție cu *Nocardia*.
  - Culturile din spută pozitive pentru *Nocardia* trebuie să se presupună că reflectă boala la pacienții imunocompromiși, dar pot reprezenta colonizarea la cei imunocompetenți.
- În lichidul drenat din leziuni suspectate ca fiind actinomicetom trebuie identificate granule, aspect care îl diferențiază de eumicetom (în care sunt implicați fungi) sau botriomicoză (în care sunt implicați coci sau bacili).





- Aceste granule caracteristice actinomicetomului sunt filamente fine (0,5-1  $\mu\text{m}$  în diametru) care radiază de la un nucleu central.
- Spre deosebire de acestea, granulele eumicetomului au filamente mai mari (2-5  $\mu\text{m}$  în diametru) și sunt incluse într-o matrice, iar cele prezente în botriomicoză sunt mase largi de bacterii.
- Imagistica cerebrală trebuie luată în considerare la pacienții cu boală pulmonară sau diseminată.

## TRATAMENT Nocardioza

- Sulfonamidele reprezintă tratamentul empiric de elecție; trimetoprim-sulfametaxazolul (TMP-SMX); 10-20 mg de TMP/kg corp pe zi și 5+-100 mg de SMX/kg corp pe zi inițial, apoi se reduce cu 5-25 mg/kg pe zi, respectiv) pot fi mai eficiente decât sulfonamidele.
  - Testarea sensibilității, în special în cazurile severe sau în cele la care nu apar semne de ameliorare, poate ghida tratamentele alternative și trebuie efectuată în laboratoare de referință.
  - Antibioticele orale de alternativă sunt: minociclină, limzolid (dar care nu se poate utiliza pe termen lung din cauza efectelor secundare), amoxicilină/acid clavulanic și fluorochinolone.
  - Antibioticele parenterale eficiente includ amikacina, ceftriaxona, cefotaximul și imipenemul.
- În cazul pacienților cu boală severă, se administrează inițial un tratament combinat cu TMP-SMX, amikacină și ceftriaxonă sau imipenem. După ce simptomele se ameliorează evident, schema de tratament poate fi simplificată, administrându-se numai un singur medicament oral.
- Tratamentul chirurgical al infecțiilor nocardiale este similar altor infecții bacteriene.
  - Abcese cerebrale de dimensiuni mari și care nu răspund la tratament antibiotic trebuie aspirate.
  - În cazul actinomicetomelor, tratamentul medical este în general suficient.
- Recidivele sunt frecvente.
  - Tratamentul trebuie administrat pe perioade lungi (Tabelul 102-1).
  - Pacientul trebuie monitorizat atent cel puțin 6 luni după finalizarea tratamentului.

## ACTINOMICOZA

### Microbiologie

Actinomicoza este cauzată de o bacterie anaerobă sau microaerofilă, aparținând genului *Actinomyces* (de exemplu, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. adonolyticus*), care colonizează cavitatea bucală, colonul și vaginul. Cele mai multe infecții sunt polimicrobiene, dar rolul altor specii în patogenizarea bolii nu este bine stabilit.

### Epidemiologie

Actinomicoza se asociază cu o igienă dentară deficitară, utilizarea prelungită a dispozitivelor contraceptive intrauterine (DCI) și tratamentul cu bifosfonați.

**TABELUL 102-1 DURATA TRATAMENTULUI ÎN NOCARDIOZĂ**

Boală	Durată
Boală pulmonară sau sistemică	
Sistem imunitar intact	6-12 luni
Sistem imunitar afectat	12 luni <sup>a</sup>
Boală SNC	12 luni <sup>b</sup>
Celulită, sindrom limfocutanat	2 luni
Osteomielită, artrită, laringită, sinuzită	4 luni
Actinomicetom	6-12 luni după vindecare clinică
Keratită	Topic: până la vindecare aparentă Sistemic: 2-4 luni după încheierea tratamentului

<sup>a</sup> La unii pacienți cu SIDA și număr de limfocite T CD4 < 200/μL sau cu boală granulomatoasă cronică, tratamentul pentru boala pulmonară sau sistemică trebuie să fie administrat toată viața.

<sup>b</sup> Dacă a fost excizat aparent tot țesutul nervos afectat, durata terapiei trebuie redusă la 6 luni.

### Patogeneză

După distrugerea barierei mucoase, *Actinomyces* pot infecta local și se pot răspândi prin leziuni de contiguitate progresiv, neținând cont de planurile tisulare. Caracteristic actinomicozei este dezvoltarea unei leziuni unice sau multiple, indurate, cu pereți fibroși, adeseori descriși ca lemnoși. Necroza centrală a leziunilor cu neutrofile și granule de sulf este virtual diagnosticată pentru actinomicoză.

### Manifestări clinice

- **Boala oro-cervico-facială** – infecția debutează ca o tumefiere a țesutului moale, un abces sau o masă lezională; în general, este afectat unghiul mandibulei, cu extensie ocazională prin contiguitate către craniu, coloana cervicală sau torace. Pot fi prezente durere, febră și leucocitoză. Radioterapia și, în special, tratamentul cu biofosfanați se asociază cu actinomicoza maxilarului și a mandibulei.
- **Boala toracică:** de obicei, sunt implicate parenchimul pulmonar și/sau spațiul pleural. Durerea toracică, febra și scăderea în greutate sunt frecvente.
  - Radiografia toracică arată o masă lezională sau pneumonie. Poate apărea boala cavitară sau adenopatia hilară, 50% dintre pacienți prezintă îngroșarea pleurală, pleurezie sau empiem.
  - Leziunile pulmonare pot traversa scizurile sau pleura, pot afecta mediastinul, oasele adiacente sau peretele toracic. În absența acestor aspecte, actinomicoza toracică poate fi confundată, de obicei, cu un neoplasm sau cu pneumonia.
- **Boala abdominală:** în acest caz, diagnosticul pune mari probleme deoarece trec luni sau ani de la evenimentul declanșator (de exemplu, apendicită, diverticulită, intervenție chirurgicală intestinală) până la recunoașterea clinică a bolii, poate fi implicat orice organ sau orice regiune.



- De obicei, boala se prezintă ca un abces sau masă lezională fixată la țesutul subiacent și confundată cu o tumoră.
- Se pot dezvolta traiecte fistuloase către peretele abdominal, regiunea perianală sau alte organe, mimând boala inflamatorie intestinală. Boala recurentă, o plagă sau fistulă care nu se vindecă sugerează actinomicoza.
- **Boala pelviană:** actinomicoza se asociază frecvent cu un DIC care a fost plasat de cel puțin un an. Nu apare durere și boala se poate dezvolta după îndepărtarea dispozitivului.
  - Pacienții prezintă febră, scădere în greutate și hemoragii sau secreții vaginale. Endometrita evoluează către o masă pelviană sau un abces tuboovarian.
  - Când simptomele lipsesc, iar la examenul Papanicolau se identifică microorganisme asemănătoare *Actinomyces*, pacienta trebuie atent supravegheată, dar DIC nu trebuie îndepărtat.
- **Alte localizări:** actinomicoza poate implica țesutul musculo-scheletic, țesuturile moi și, rareori, SNC. Poate apărea și diseminarea hematogenă, cel mai frecvent în ficat și plămân.

### Diagnostic

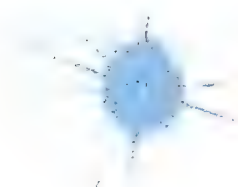
Actinomicoza trebuie luată în considerare când un proces cu caracteristici de masă lezională traversează țesuturile, când apare un traiect fistulos și/sau pacientul prezintă o infecție recidivantă sau refractară în pofida unor cure scurte de antibiotice.

- Pentru a obține probe de țesut pentru diagnostic, pot fi necesare aspirația, biopsia sau excizia chirurgicală.
- Identificarea microscopică a granulelor de sulf în lichidul drenat sau în țesuturi stabilește diagnosticul.
- Izolarea din culturi necesită 5-7 zile, dar poate dura și 2-4 săptămâni; administrarea chiar și a unei singure doze de antibiotic poate afecta randamentul culturilor.

### TRATAMENT

#### Actinomicoza

- În cazul actinomicozei severe, se recomandă tratament i.v., 2-6 săptămâni (de obicei, cu penicilină, 18-24 de milioane unități i.v. pe zi), urmat de terapie p.o. 6-12 luni (de exemplu, cu penicilină sau ampicilină).
  - Pentru boala mai puțin extinsă, în particular, cea care afectează regiunea oro-cervico-facială, durata tratamentului este mai indusă.
  - Dacă tratamentul este extins dincolo de punctul de rezoluție al bolii cunoscute (cuantificat prin CT sau RMN), riscul de recădere va fi redus la minimum.
- Ca alternativă se pot utiliza tetraciline (de exemplu, doxiciclină sau minociclină, 100mg p.o./i.v. la 12 ore) sau clindamicină (900 mg i.v. la 8 ore sau 300-450 mg p.o. la 6 ore).



Pentru mai multe informații, vezi Filice G. A.: Nocardiosis, cap. 162, p. 1322; și Russo T. A.: Actinomycosis, cap. 163, p. 1326, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 103

## Tuberculoza și alte infecții micobacteriene

### TUBERCULOZA

#### MICROBIOLOGIE

Tuberculoza (TB) este produsă de bacterii din complexul *Mycobacterium tuberculosis*, care include *M. tuberculosis*, cel mai răspândit și mai important agent producător al bolii la om, și *M. bovis*, care (la fel ca alte specii de micobacterii) se transmite prin ingestia de lapte nepasteurizat. *M. tuberculosis* este un bacil subțire, aerob, neutru la colorația Gram. Totuși, odată colorați, bacilii sunt acid-alcoolo-rezistenți, adică nu mai pot fi decolorați cu acid alcool, din cauza conținutului ridicat al peretelui celular în acizi micolici și alte lipide specifice.

#### EPIDEMIOLOGIE

Aproximativ 9,4 milioane de cazuri noi de tuberculoză au fost raportate în întreaga lume în anul 2009, cu aproximativ 1,7 milioane de decese cauzate de tuberculoză în 2008, majoritatea în țări în curs de dezvoltare. Pe plan mondial, rata TB este stabilă sau în scădere.

- În Statele Unite, tuberculoza afectează adulții tineri infectați cu HIV, imigranții și populațiile dezavantajate/marginalizate.
- Tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la medicamente (MDR – *multidrug-resistant*; rezistente cel puțin la izoniazidă și rifampicină) și cele extensiv rezistente (XDR – *extensively drug-resistant*; rezistente la izoniazidă, rifampicină, fluorochinolone, precum și amikacină, sau kanamicină sau capreomicină) au frecvență din ce în ce mai mare; aproximativ 440 000 de TB-MDR au fost raportate în anul 2008, din care aproximativ 10% sunt probabil XDR.
- *M. tuberculosis* este cel mai frecvent transmisă de la o persoană cu tuberculoză pulmonară infectantă prin picăturile de salivă bacilifere, care sunt aerosolizate prin tuse, strănut sau vorbire.
  - Picăturile cu diametrul < 5-10 μm pot rămâne suspendate în aer timp de câteva ore.
  - Transmiterea este determinată de gradul de intimitate și durata aceluia contact cu pacientul suferind de TB, gradul de infecțiozitate al cazului, cât și mediul de viață utilizat în comun.
  - Cei mai puternici infecțioși pacienți au boală cavitară pulmonară sau tuberculoză laringiană, cu nu mai puțin de  $10^5$ - $10^7$  bacilii acid-alcoolo-rezistenți (BARR)/mL de spută.
- Factorii de risc pentru dezvoltarea bolii active după infectarea cu *M. tuberculosis* includ: infectarea recentă (în ultimul an), prezența concomitentă a altor afecțiuni (de exemplu, infecția cu HIV, diabetul zaharat, silicoza, imunosupresia, gastrectomia), malnutriția, fumatul și prezența de leziuni fibrotice.

#### PATOGENIE

BARR care ajung la nivel alveolar sunt fagocitați de macrofage. Bacilii afectează maturitatea fagozomului, se multiplică, lizează macrofagele și se extind la ganglionii limfatici regionali, de unde pot ajunge în întreg organismul. Aceste faze de început ale infecției sunt de obicei asimptomatice și induc imunitatea de tip celular și umoral.



- La aproximativ 2-4 săptămâni după infecție, se dezvoltă două tipuri de răspuns: (1) un răspuns care duce la lezarea țesuturilor, rezultat al unei reacții de tip hipersensibilitate întârziată (DTH) [baza testului cutanat la tuberculină (TST)] și care distruge macrofagele neactivate care conțin bacili în curs de multiplicare, și (2) un răspuns ce duce la activarea macrofagelor cu activarea celulelor care sunt capabile să omoare bacilii tuberculoși. La locul leziunii primare și în zonele de diseminare, se formează leziuni granulomatoase (granulom). Leziunile se pot vindeca prin fibroză sau evoluează în continuare. În pofida „vindecării”, bacili viabili pot rămâne într-o stare de hibernare în interiorul macrofagelor sau al materialului necrotic timp de mulți ani.
- Imunitatea mediată celular conferă o protecție parțială împotriva TB. Citokinele secretate de macrofagele alveolare contribuie la manifestările bolii, la formarea granulomului și la omorârea micobacteriilor.

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Tuberculoza este clasificată ca pulmonară, extrapulmonară sau mixtă.

### Tuberculoza pulmonară

Aproximativ 80% dintre cazurile noi de tuberculoză sunt limitate la nivel pulmonar la pacienții HIV-negativi. Boala primară poate cauza sau nu simptome ușoare (febră și ocazional durere pleuritică), în contrast cu boala cu evoluție prelungită care este comună în boala adultului sau post-primară.

- Tuberculoza primară se localizează de obicei în lobii mijlociu și inferior. În majoritatea cazurilor, leziunea se vindecă spontan și poate deveni vizibilă mai târziu sub forma unui mic nodul calcificat (leziunea Ghon).
  - Limfadenopatia hilară sau paratraheală tranzitorie este frecventă.
  - La copii și la persoane cu imunodeficiențe, tuberculoza pulmonară primară poate progresa rapid către boala manifestă clinic, cu cavitație, efuziuni pleurale și diseminare hematogenă (tuberculoză miliară).
- Tuberculoza de tip adult debutează cu simptome nespecifice și insidioase, de exemplu febră diurnă, transpirații nocturne, pierdere ponderală, anorexie, stare generală de rău și slăbiciune musculară.
  - Pe măsură ce boala progresează, pacientul prezintă tuse și spută purulentă, uneori cu striuri de sânge. Cavitația se extinde, cu apariția ocazională a hemoptiziei masive ca o consecință a erodării unui vas de sânge din peretele cavității.
  - Boala este de obicei localizată la nivelul segmentelor posterior și apical al lobilor superiori și al segmentelor superioare ale lobilor inferiori.

### Tuberculoza extrapulmonară

Cele mai frecvente localizări implicate în tuberculoza extrapulmonară în ordinea frecvenței sunt ganglionii limfatici, pleura, tractul genito-urinar, oasele și articulațiile, meningele, peritoneul și pericardul. Totuși, practic orice sistem de organe poate fi afectat. Până la două treimi dintre indivizii infectați cu HIV prezintă tuberculoză extrapulmonară.

- *Limfadenita tuberculoasă* apare în 35% dintre cazurile de TB extrapulmonară, în mod special în rândul pacienților infectați cu HIV. Tuberculoza nodulilor limfatici se prezintă prin inflamarea nedureroasă a nodulilor limfatici, cel mai frecvent la nivel cervical posterior și supraclavicular (scrofuloză).
  - Nodulii limfatici sunt de obicei discreți și de consistență dură în fazele inițiale ale bolii, dar pot deveni inflamați și pot dezvolta un traiect fistulos.
  - Diagnosticul este stabilit numai prin aspirație cu ac fin sau biopsie chirurgicală a ganglionului limfatic. Culturile sunt pozitive în 70-80% dintre cazuri.

- *Afectarea pleurală* este frecventă în tuberculoza primară și poate fi rezultatul fie al răspunsului de hipersensibilitate la antigenele micobacteriene, fie al diseminării prin contiguitate a inflamației parenchimotoase.
  - Lichidul este de culoare galben-pai; este un exsudat cu o concentrație a proteinelor >50% față de cea din ser, o concentrație normală sau scăzută a glucozei, pH de aproximativ 7,3 (uneori < 7,2) și pleiocitoză (de obicei 500-6 000/μL). Determinarea concentrației de adenzin diaminază (ADA) este un test util de screening: tuberculoza este practic exclusă dacă valoarea acesteia este foarte scăzută.
  - Biopsia cu ac a pleurei este deseori necesară pentru diagnostic, culturile fiind pozitive în până la 80% dintre cazuri. Frotiurile și culturile directe din fluidul pleural sunt mai puțin sensibile.
  - Empiemul tuberculos este o complicație mai puțin comună a tuberculozei pulmonare, fiind de obicei rezultatul ruperii unei caverne tuberculoase, cu diseminarea unui număr mare de bacili în spațiul pleural. În aceste cazuri, frotiurile și culturile micobacteriene directe sunt deseori pozitive. Drenajul chirurgical este de obicei necesar ca un adjuvant al chimioterapiei.
- În *tuberculoza genito-urinară*, simptomele locale predomină tabloul clinic (de exemplu, polakiuria, disuria, hematuria și durerile abdominale pe flancuri) și până la o treime din pacienți pot avea concomitent și afectare pulmonară, demonstrată pe radiografia toracică. Boala poate fi descoperită ocazional doar după ce s-au dezvoltat leziuni distructive majore la nivel renal.
  - În > 90% dintre cazuri, sumarul de urină arată prezența piuriei și a hematuriei. cu culturi bacteriene negative.
  - Cultura din trei specimene de urină recoltate de dimineață este diagnostică în aproximativ 90% din cazuri.
- Articulațiile care suportă greutatea (coloana vertebrală, șoldurile și genunchii) sunt cel mai frecvent afectate în *tuberculoza osoasă*.
  - Tuberculoza spinală (morbil Pott) afectează deseori două sau mai multe corpuri vertebrale adiacente; la adulți, sunt de obicei afectate vertebrele toracice inferioare/lombare superioare. Boala avansează la corpurile vertebrale adiacente, mai târziu afectând și discul intervertebral, determinând colapsul corpurilor vertebrale în boala avansată (cifoasă). De asemenea, se poate forma și un abces rece paravertebral.
- *Meningita tuberculoasă* apare mai frecvent la copiii mici, dar apare și la adulții infectați cu HIV. În mod tipic, boala evoluează pe parcursul a 1-2 săptămâni, determinând pareza nervilor cranieni (în special a nervilor oculari). Evoluția finală este către comă, cu hidrocefalie și hipertensiune intracraniană.
  - Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) evidențiază un număr crescut de limfocite, nivel crescut de proteine și o glicorahie scăzută. Culturile din LCR sunt pozitive în 80% dintre cazuri. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) are o sensibilitate de 80%, dar rezultatele fals-pozitive sunt în jur de 10%.
  - Sechele neurologice au fost observate în aproximativ 25% dintre cazurile tratate; terapia adjuvantă cu glucocorticoizi a crescut în mod semnificativ șansele de supraviețuire în rândul persoanelor cu vârsta peste 14 ani, dar nu a redus frecvența sechelelor neurologice.
- *Tuberculoza gastrointestinală* poate afecta orice parte a tractului gastrointestinal (cel mai frecvent, ileonul terminal și cecul) și determină dureri abdominale, obstrucție, hematochezie și adesea o formațiune tumorală palpabilă la nivel abdominal. Peritonita tuberculoasă este consecința diseminării directe a bacililor de la nivelul unor ganglioni limfatici rupți sau de la nivelul organelor



intraabdominale; biopsia peritoneală este de obicei necesară pentru stabilirea diagnosticului.

- *Pericardita tuberculoasă* se caracterizează prin debutul acut sau subacut cu febră, durere retrosternală surdă și, uneori, frecătură pericardică. O efuziune se dezvoltă în cele din urmă în multe cazuri. Pericardita cronică constrictivă este o complicație potențial fatală, chiar la pacienții tratați. Tratamentul adjuvant cu glucocorticoizi rămâne controversat; studiile nu au demonstrat eficacitatea acestora.
- *Tuberculoza miliară* este cauzată de diseminarea hematogenă a bacililor tuberculoși în întreg organismul. Manifestările clinice sunt nespecifice și variate; în diverse organe, se pot dezvolta granuloame de dimensiuni mici (1-2 mm în diametru). Semnele obiective includ hepatomegalia, splenomegalia, limfadenopatia și tuberculi coroidieni.

### Tuberculoza asociată infecției cu HIV

Manifestările clinice ale TB sunt diferite în funcție de faza infecției cu HIV. Atunci când imunitatea mediată celular este doar parțial compromisă, tuberculoza pulmonară se manifestă ca o boală cavitătară la nivelul lobilor pulmonari superiori. În fazele tardive ale infecției HIV, un model de tip tuberculoză primară, cu infiltrate interstițiale sau miliare difuze, fără cavitație sau cu o cavitație minimă, și limfadenopatie intratoracică, este mult mai frecvent întâlnit.

- Tuberculoza extrapulmonară este frecventă printre pacienții infectați cu HIV. Cele mai comune forme sunt limfadenita, meningita, pleurita, pericardita, micobacteriemia și TB diseminată.
- Sindromul inflamator imun de reconstituție (IRIS), care apare la 1-3 luni după inițierea tratamentului antiretroviral, poate exacerba semnele și simptomele TB.

### ■ DIAGNOSTIC

Cheia diagnosticului tuberculozei este existența unui grad crescut de suspiciune.

- Microscopia BAAR a probelor pentru diagnostic – microscopia optică a probelor cu colorația de bază Ziehl-Nielsen cu fucsină sau microscopia cu fluorescență a probelor colorate cu auramină-rodamină – poate oferi un diagnostic prezumptiv. Pentru pacienții suspecți de tuberculoză pulmonară, se examinează două sau trei specimene de spută.
- Diagnosticul definitiv depinde de izolarea și identificarea *M. tuberculosis* dintr-o probă sau identificarea ADN-ului bacililor în probele clinice.
  - Utilizarea mediilor de cultură lichide și identificarea speciei pe baza metodelor moleculare au scăzut timpul necesar pentru confirmare bacteriologică la 2-3 săptămâni (de la 4-8 săptămâni).
  - Amplificarea acizilor nucleici este utilă nu numai pentru confirmarea rapidă a tuberculozei la persoanele cu probe BAAR-pozitive, dar și în diagnosticul tuberculozei pulmonare BAAR-negative sau a tuberculozei extrapulmonare.
- Testarea susceptibilității la medicamente poate fi făcută indirect pe medii solide (care durează  $\geq 8$  săptămâni), direct pe medii lichide (care durează aproximativ 3 săptămâni) sau PCR (care oferă rezultatul în câteva ore).
- Testarea cutanată cu tuberculină (TST) este cel mai des folosită pentru screeningul infecției latente cu *M. tuberculosis*, dar are o valoare diagnostică limitată în diagnosticarea tuberculozei active din cauza sensibilității și specificității sale relativ scăzute.
- Reacțiile de eliberare a interferonului- $\gamma$  (IGRAs) măsoară eliberarea de interferon- $\gamma$  de către celulele T ca răspuns la stimularea cu antigenele înalt specifice pentru tuberculoză. IGRAs sunt mai specifice decât TST pentru *M. tuberculosis*.



- În zonele cu incidență scăzută, IGRAS pot fi mai sensibile ca TST.
- În zonele cu încărcătură TB și/sau HIV, performanța IGRA variază foarte mult.

## TRATAMENT Tuberculoza

### MEDICAMENTE

#### Agenți de primă-linie

- **Rifampicina:** este cel mai important și potent medicament antituberculos. Doza standard la adult este 600 mg/zi.
  - Medicamentul se distribuie bine în țesuturi, inclusiv în meningele inflamate. Colorează lichidele din organism (de exemplu, urină, salivă, lacrimi) în roșu-oranj și este excretat prin bilă și circuitul enterohepatic.
  - Rifampicina este de obicei bine tolerată; efectele adverse sunt rare și în general ușoare.
  - Rifampicina este un inductor puternic al sistemului hepatic citocrom P450 și scade timpul de înjumătățire al multor medicamente.
- **Isoniazida:** este un medicament esențial pentru TB activă și latentă. Doza uzuală la adult este de 300 mg/zi sau 900 mg x 2/săptămână.
  - Isoniazida se distribuie bine în organism și în țesuturile infectate, inclusiv în LCR și granuloamele cazeoase.
  - Cele mai importante efecte secundare sunt: hepatotoxicitatea și neuropatia periferică.
    - Hepatita asociată izoniazidei este idiosincrazică și frecvența crește cu vârsta, consumul de alcool și în perioada postpartum.
    - Din cauză că neuropatia periferică rezultă în urma interferenței cu metabolismul piridoxinei, la pacienții cu alți factori de risc pentru neuropatie (diabet zaharat, abuz de alcool sau malnutriție) trebuie administrată piridoxină (25-50 mg/zi).
- **Etambutolul:** Cel mai puțin potent dintre agenții de primă linie în tratamentul tuberculozei, etambutolul acționează sinergic cu alte medicamente în schema standard de primă linie. Doza uzuală de etambutol este de 15 mg/kgcorp/zi.
  - Medicamentul se distribuie bine în organism, dar în LCR se găsește în concentrații scăzute.
  - Poate cauza nevrită optică dependentă de doză, cu producerea unui scotom central și afectarea acuității vizuale și a abilității de a distinge culoarea verde.
- **Pirazinamida:** doza uzuală este de 15-30 mg/kgcorp/zi (maximum 2 g/zi); se distribuie bine în organism, inclusiv în LCR.
- Hiperuricemia care poate fi tratată conservator apare frecvent.
- Guta manifestă clinic este rar întâlnită.

#### Alte medicamente eficiente

- **Streptomicina:** doza uzuală pentru adult este de 0,5-1,0 g i.m. zilnic sau de 5 ori pe săptămână. Streptomicina cauzează ototoxicitate (în primul rând, vestibulotoxicitate), dar este mai puțin nefrotoxică decât alte aminoglicozide.
- **Rifabutin:** are mai puține interacțiuni medicamentoase decât rifampicina și este activ in vitro pe unele tulpini de *M. tuberculosis* rezistente la rifampicină. Ajunge la concentrații tisulare de 5-10 ori mai înalte față de cele plasmatice



și are un timp de înjumătățire mai lung decât rifampicina. Medicamentul este bine tolerat, iar efectele adverse sunt dependente de doză.

- *Rifapentin*: este similar rifampicinei, dar se poate administra de 1-2 ori pe săptămână. Acest medicament nu este aprobat pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV din cauza frecvenței crescute a recăderilor.

### Medicamente de linia a doua

- *Fluorochinolonele*: Levofloxacină, gatifloxacină (nu se mai comercializează în SUA din cauza toxicității severe) și moxifloxacină au o activitate antimicrobiană solidă și extinsă. Ciprofloxacină nu mai este recomandată în tratamentul TB din cauza eficacității scăzute.
- Alte medicamente sunt utilizate mai rar, dar se pot folosi în boala produsă de tulpini de *M. tuberculosis* rezistente.

### SCHEME TERAPEUTICE

Vezi **Tabelul 103-1**.

- În timpul fazei inițiale, majoritatea bacililor tuberculoși sunt distruși, simptomele dispar și, de obicei, pacientul devine neinfecțios. Faza de continuare este necesară pentru a elimina micobacteriile persistente și pentru a preveni recăderile.
- Lipsa de aderență la tratament este cel mai puternic impediment în calea vindecării. Sunt folosite două abordări strategice: supravegherea directă a tratamentului (în special în timpul primelor 2 luni) și asigurarea de medicamente în combinații fixe.
- Evaluarea bacteriologică este metoda preferată de monitorizare a răspunsului la tratament a tuberculozei.
  - Teoretic, toți pacienții trebuie să aibă culturi negative după 3 luni de tratament. Atunci când cultura din sputa unui pacient rămâne pozitivă la 3 luni, ar trebui suspectat eșecul terapiei sau rezistența medicamentoasă.
  - Monitorizarea bacteriologică a pacienților cu tuberculoză extrapulmonară nu este realizabilă. În aceste cazuri, răspunsul la tratament trebuie să fie evaluat clinic și radiologic.
- Rezistența la medicamente este primară (prezentă la o tulpină înainte de tratament) sau dobândită (apare în timpul tratamentului din cauza unei scheme neadecvate sau a lipsei complianței).
- În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați atent pentru determinarea toxicității medicamentoase, incluzând TFH de bază și anamneză lunară, în special cu determinarea simptomelor hepatice. Pacienții cu risc înalt (de exemplu, pacienți vârstnici, cei care consumă alcool zilnic) trebuie monitorizați în mod special în timpul tratamentului.

Pentru pacienții cu hepatită simptomatică și cei cu creșteri marcate (de cinci până la șase ori) ale nivelurilor serice de aspartat aminotransferază, tratamentul trebuie să fie întrerupt și medicamentele reintroduse unul câte unul după ce funcția hepatică a revenit la normal.

- Trei motive importante stau la baza tratamentului tuberculozei la pacienții infectați cu HIV: o frecvență crescută a reacțiilor paradoxale, interacțiuni medicamentoase între terapia antiretrovirală și rifampicină și dezvoltarea monorezistenței la rifampicină în cazul folosirii unui tratament care se administrează la intervale mari.



**TABELUL 103-1 SCHEME TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU TRATAMENTUL TUBERCULOZEI**

Indicație	Faza inițială		Faza de continuare	
	Durată, luni	Medicamente	Durată, luni	Medicamente
Cazuri noi cu frotiuri sau culturi pozitive	2	HRZE <sup>a,b</sup>	4	HR <sup>a,c,d</sup>
Cazuri noi cu culturi negative	2	HRZE <sup>a</sup>	4	HR <sup>a</sup>
Sarcină	2	HRE <sup>e</sup>	7	HR
Recăderi și eșecul tratamentului (în timpul testării susceptibilității)	3	HRZES <sup>f</sup>	5	HRE
Eșec <sup>g</sup>	—	—	—	—
Rezistență (sau intoleranță) la H	Pe tot parcursul (6)	RZE <sup>h</sup>		
Rezistență (sau intoleranță) la R	Pe tot parcursul (12-18)	HZEQ <sup>i</sup>		
Rezistență la H + R	Pe tot parcursul (cel puțin 20 de luni)	ZEQ + S (sau alt agent injectabil)		
Rezistență la toate medicamentele de primă linie	Pe tot parcursul (cel puțin 20 de luni)	1 agent injectabil + 3 din aceste 4: etionamidă, cicloserină, Q, PAS		
Intoleranță medicamentoasă la Z	2	HRE	7	HR

<sup>a</sup> Toate medicamentele pot fi administrate zilnic sau intermitent (de trei ori pe săptămână, pe tot parcursul). Uneori, se utilizează o schemă cu administrare de două ori pe săptămână, după 2-8 săptămâni de terapie zilnică în faza inițială, deși nu este recomandată de OMS.

<sup>b</sup> Streptomina poate fi folosită în locul etambutolului, dar nu mai este considerată un medicament de primă linie de către ATS/IDSA/CDC.

<sup>c</sup> Faza de continuare ar trebui extinsă la 7 luni la pacienții cu tuberculoză pulmonară cavitară care au în continuare cultura pozitivă din spută după faza inițială a tratamentului.

<sup>d</sup> Pacienții HIV-negativi cu tuberculoză pulmonară necavitară, care au frotiuri BAAR din spută negative după faza inițială a tratamentului, pot primi o dată pe săptămână rifapentină/izoniazidă în faza de continuare.

<sup>e</sup> Schema terapeutică de 6 luni cu pirazinamidă poate fi probabil folosită în siguranță în timpul sarcinii și este recomandată de OMS și de Uniunea Internațională de Luptă Împotriva Tuberculozei și a Afecțiunilor Pulmonare. Dacă pirazinamida nu este inclusă în schema terapeutică inițială, durata minimă a terapiei este de 9 luni.

<sup>f</sup> Streptomina trebuie întreruptă după 2 luni. Rezultatele testelor de susceptibilitate medicamentoasă determină alegerea celei mai bune scheme terapeutice.



<sup>g</sup> Schema medicamentoasă este reglată în funcție de rezultatele testelor de susceptibilitate. Disponibilitatea metodelor moleculare rapide pentru identificarea rezistenței medicamentoase permite inițierea unei scheme adecvate la începerea tratamentului.

<sup>h</sup> O fluorochinolonă poate întări schema terapeutică la pacienții cu boală extinsă.

<sup>i</sup> Streptomicina în primele 2 luni poate întări schema terapeutică la pacienții cu boală extinsă.

<sup>j</sup> Amikacina, kanamicina sau capreomicina. Toți acești agenți trebuie utilizați cel puțin 6 luni și timp de 4 luni după conversia culturii. Dacă este confirmată sensibilitatea, streptomicina trebuie folosită ca agent injectabil.

**Abrevieri:** E, etambutol; H, izoniazidă; PAS, acidul para-aminosalicilic; Q, o chinolonă; R, rifampicină; S, streptomicină; Z, pirazinamidă.

## ■ PROFILAXIE

- **Vaccinarea:** O tulpină atenuată de *M. bovis*, bacilul Calmette-Guérin (BCG), protejează sugarii și copiii mici față de forme relativ grave de tuberculoză, cum ar fi meningita tuberculoasă și tuberculoza miliară, și se recomandă de obicei la naștere în țări cu prevalență crescută a tuberculozei.
- **Tratamentul infecției tuberculoase latente:** candidații pentru chimioprofilaxie sunt identificați prin TST sau IGRA. Testele cutanate pozitive sunt determinate de dimensiunea reacției și de grupa de risc (Tabel 103-2). Tratamentul medicamentos trebuie luat în considerare la pacienții cu dovezi de infecție latentă (Tabelul 103-3). Isoniazida este contraindicată pentru pacienții cu hepatopatie activă.

## LEPRA

### ■ MICROBIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Lepra este o boală infecțioasă cronică nefatală cauzată de *Mycobacterium leprae*, o specie bacteriană obligat intracelulară, care nu se deosebește de alte micobacterii la examenul microscopic. Microorganismul este limitat la oameni, tatu și mușchiul *Sphagnum*.

- *M. leprae* nu poate fi cultivat *in vitro*. Microorganismul are un timp optim de dublare, în cursul creșterii în lăbuța de șoarece, de 2 săptămâni (în comparație cu 20 de minute pentru *Escherichia coli* și o zi pentru *M. tuberculosis*).
- Lepra, care se asociază cu sărăcia și zonele rurale, este o boală cu prevalență crescută în țările în curs de dezvoltare; prevalența globală este dificil de evaluat, fiind estimată la 0,6-8 milioane de cazuri.
  - Peste 80% dintre cazuri apar în doar câteva țări: India, China, Myanmar, Indonezia, Nepal, Brazilia, Nigeria și Madagascar.
  - În SUA, sunt raportate aproximativ 4 000 de cazuri de lepră, în fiecare an înregistrându-se 100-200 de noi cazuri.
- Calea de transmitere este necunoscută, dar poate fi prin picături nazale, contactul cu sol infectat sau prin insecte-vectori.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Spectrul manifestărilor clinice – de la unul dintre „poli” (lepra tuberculoidă) la celălalt pol (lepra lepromatoasă) – se asociază cu evoluția de la macule și plăci localizate asimetric la manifestări cutanate generalizate nodulare și indurate, simetrice, încărcătură bacteriană mare și pierderea imunității celulare specifice pentru *M. leprae*. Prognosticul, complicațiile și intensitatea terapiei antimicrobiene depind de stadiul bolii. Perioada de incubație variază de la 2 la 40 de ani, dar în medie este de 5-7 ani.

**TABLE 103-2 DIMENSIUNEA REACȚIEI LA TUBERCULINĂ ȘI TRATAMENTUL TUBERCULOZEI LATENTE**

Grupă de risc	Dimensiunea reacției la tuberculină, mm
Persoane infectate cu HIV sau care primesc tratamente imunosupresive	≥5
Contacte apropiate ale pacienților cu tuberculoză	≥5 <sup>a</sup>
Pacienți cu leziuni fibrotice la radiografia toracică	≥5
Persoane infectate recent (≤ 2 ani)	≥10
Persoane cu afecțiuni medicale cu risc crescut <sup>b</sup>	≥10
Persoane cu risc scăzut <sup>c</sup>	≥15

<sup>a</sup> Contactii negativi la tuberculină, în special copiii, ar trebui să primească tratament profilactic pentru 2-3 luni după încheierea contactului și apoi trebuie să repete testarea TST. Cei ale căror rezultate rămân negative trebuie să întrerupă tratamentul. Contactii infectați cu HIV trebuie să primească un tratament complet, indiferent de rezultatul TST.

<sup>b</sup> Include diabetul zaharat, câteva afecțiuni hematologice și reticuloendoteliale, utilizarea drogurilor injectabile (cu seronegativitate HIV), afecțiune renală de fază terminală și situații clinice asociate cu scădere ponderală rapidă.

<sup>c</sup> Cu excepția situațiilor de angajare unde este anticipată testarea TST longitudinală de screening, TST nu este indicat pentru aceste persoane cu risc scăzut. Decizia de a-i trata trebuie bazată pe raportul individual risc/beneficiu.

### Lepra tuberculoidă (LT)

Situată la extremitatea mai puțin severă a spectrului bolii, LT determină simptome localizate la piele și nervii periferici.

- Leziunea inițială este o maculă (sau mai multe) hipopigmentată, cu margini ascuțite și hipoestezică, cu pierderea glandelor sudoripare și a foliculilor piloși. Bacilii sunt adesea absenți sau în număr foarte mic.
- Apare îngroșarea asimetrică a unui sau a mai multor nervi periferici – cel mai frecvent afectați fiind nervii ulnar, auricular posterior, peronier și tibial posterior – asociată cu hipestezie și miopatie.

### Lepra lepromatoasă (LL)

Pacienții prezintă leziuni cutanate distribuite simetric: noduli, macule și infiltrație dermică difuză, determinând aspectul caracteristic de facies leonin, pierderea sprâncenelor și a genelor, lobii urechilor devin pendulari și se descuamează.

- Bacili numeroși sunt prezenți la nivelul pielii (aproximativ 10%), al nervilor și al altor organe, cu excepția plămânilor și a SNC.
- Îngroșarea și afectarea nervilor sunt de obicei simetrice și sunt cauzate de invazia bacilară.

### ■ COMPLICAȚII

- *Stări reacționale*: această stare mediată imunologic, frecvent întâlnită, determină o morbiditate considerabilă. Eritemul nodos leproso – caracterizat prin papule eritematoase dureroase – care se rezolvă spontan în aproximativ 7 zile – apare la 50% dintre pacienții cu LL sau lepră bordeline, în intervalul de doi ani după inițierea terapiei.



**TABELUL 103-3 SCHEMELE TERAPEUTICE REVIZUITE PENTRU TRATAMENTUL TUBERCULOZEI LATENTE (LTBI) LA ADULT**

Medicament	Interval și durată	Comentarii <sup>a</sup>	Grad <sup>b</sup> (Evidență <sup>c</sup> )	
			HIV negativ	Infectat cu HIV
Isoniazidă	Zilnic, timp de 9 luni <sup>d,e</sup>	La pacienții infectați cu HIV, izoniazida poate fi administrată concomitent cu inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază, cu inhibitorii de protează sau cu inhibitorii nonnucleozidici de reverstranscriptază (NNRTI).	A (II)	A (II)
	De două ori pe săptămână, timp de 9 luni <sup>d,e</sup>	Tratamentul strict supravegheat (DOT) trebuie să fie folosit la administrarea de două ori pe săptămână.	B (II)	B (II)
	Zilnic, timp de 6 luni <sup>e</sup>	Schema nu este indicată persoanelor infectate cu HIV, celor cu leziuni fibrotice la radiografia toracică sau copiilor.	B (I)	C (I)
	De două ori pe săptămână, timp de 6 luni <sup>e</sup>	DOT trebuie să fie folosit la administrarea de două ori pe săptămână.	B (II)	C (I)
Rifampicină <sup>f</sup>	Zilnic, timp de 4 luni	Schema este folosită pentru contactii pacienților cu tuberculoză rezistentă la izoniazidă, dar sensibilă la rifampicină. La persoanele infectate cu HIV, majoritatea inhibitorilor de protează și delavirdina nu trebuie administrate concomitent cu rifampicina. Rifabutinul, în doze ajustate corespunzător, poate fi folosit împreună cu inhibitorii de protează (saquinavirul trebuie potențat cu ritonavir) și cu NNRTI (cu excepția delavirdinei).	B (II)	B (III)

Medicii trebuie să consulte actualitățile prezentate pe Internet pentru ultimele recomandări specifice.

Rifampicină plus pirazinamidă (RZ)	Zilnic, timp de 2 luni	Schema nu ar trebui să fie folosită în general pentru tratamentul LTBI nici la pacienții HIV-pozitivi, nici la cei HIV-negativi.	D (II)	D (II)
	De două ori pe săptămână, timp de 2–3 luni			

<sup>a</sup> Informațiile despre interacțiunile cu medicamente legate de tratamentul HIV sunt actualizate frecvent și sunt disponibile la <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

<sup>b</sup> Gradul recomandării: A. Dovezi puternice atât ale unei eficacități crescute, cât și ale unui beneficiu clinic substanțial susțin această recomandare. Trebuie oferită întotdeauna. B. Dovezi moderate ale eficienței, sau dovezi puternice ale eficienței, dar beneficiu clinic limitat susțin această recomandare. Ar trebui să fie oferită în general. C. Dovezile eficienței sunt insuficiente pentru a susține această recomandare, sau dovezile care atestă eficacitatea nu depășesc consecințele adverse ale utilizării (de ex. toxicitate medicamentoasă, interacțiuni medicamentoase), costul tratamentului sau abordările alternative. Opțional. D. Dovezi moderate ale lipsei de eficiență sau ale efectelor adverse susțin recomandarea împotriva folosirii. În general, nu trebuie oferită. E. Dovezi puternice care arată lipsa de eficacitate sau un rezultat nedorit susțin recomandarea împotriva folosirii. Nu trebuie niciodată oferită.

<sup>c</sup> Calitatea dovezilor care susțin recomandarea: I. Dovezi care provin din cel puțin un studiu randomizat controlat. II. Dovezi din cel puțin un studiu clinic bine conceput, nerandomizat, sau din studii analitice de cohortă, sau de tip caz-control (preferabil din mai mult de un centru), din studii seriate, sau din rezultate excepționale obținute în experimente necontrolate. III. Dovezi obținute din opiniile unor autorități respectate bazate pe experiența lor clinică, pe studii descriptive sau rapoarte ale comitetelor de experți.

<sup>d</sup> Tratament recomandat persoanelor cu vârsta < 18 ani.

<sup>e</sup> Tratament recomandat femeilor însărcinate.

<sup>f</sup> Înlocuirea rifapentinei cu rifampicină nu este recomandată din cauza faptului că siguranța și eficiența rifapentinei nu au fost stabilite pentru pacienții cu LTBI.

**Sursă:** adaptat după CDC: *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. MMWR Recomm Rep 49:RR-6, 2000.



- **Extremitățile:** neuropatia determină pierderea sensibilității și afectează receptorii pentru simțul tactil fin, pentru durere și pentru cald. Pierderea degetelor și a extremităților distale în lepră este consecința pierderii sensibilității, a traumatismelor, a infecțiilor secundare și – la pacienții lepromatoși – a înțelegerii incomplete și, uneori, a unor procese osteolitice profunde.
- **Ochii:** din cauza paraliziei nervilor cranieni, lagofthalmia și insensibilitatea corneeană pot complica lepra, ducând la traumatisme, infecții secundare și (fără tratament) la ulceratii și opacități corneene. Lepra este o cauză majoră de orbire în țările cu nivel scăzut de trai.
- **Abcese ale nervilor:** pacienții cu lepră pot dezvolta abcese la nivelul nervilor periferici, în special al nervului ulnar, care necesită decompresie chirurgicală de urgență pentru a se evita producerea sechelelor ireversibile.

## ■ DIAGNOSTIC

În LT trebuie efectuată biopsia din marginea leziunii cutanate; în LL, biopsia chiar dintr-o zonă cu aspect normal oferă rezultate pozitive. Serologia, testele cutanate și PCR sunt de puțin folos în diagnosticul leprei.

## TRATAMENT Lepra

### MEDICAMENTE

- Rifampicina (600 mg zilnic sau lunar) este singurul agent bactericid anti-*M. leprae*. Vezi secțiunea precedentă la *M. tuberculosis* pentru mai multe detalii despre rifampicină.
- Monoterapia cu dapsonă (50-100 mg/zi) determină o rată a recăderilor legate de rezistență de numai 2,5%.
  - Un efect advers frecvent este scăderea hemoglobinei cu aproximativ 1 g/dL; sindromul sulfonic (febră mare, anemie, dermatită exfoliativă și tablou sangvin de tip mononucleozic) apare rareori.
  - Trebuie exclusă deficiența de G6PD înainte de inițierea tratamentului, pentru a evita anemia hemolitică.
- Clofazimina (50-100 mg/zi, 100 mg de trei ori pe săptămână sau 300 mg lunar) este un colorant iminochinon-fenazinaic care se administrează săptămânal. Efectul secundar cel mai important este colorarea în roșu-închis a tegumentelor.

### SCHEME DE TRATAMENT

Având în vedere inconstanța probelor cutanate și absența accesibilității la examenele histopatologice în multe dintre țările în care lepra este endemică, schemele de tratament se aleg în funcție de numărul leziunilor prezente.

- **Boala paucibacilară** la adult (< 6 leziuni cutanate) se tratează cu dapsonă (100 mg/zi) și rifampicină (600 mg pe lună, sub supraveghere), 6 luni, sau cu dapsonă (100 mg/zi), 5 ani. Pentru o leziune unică se recomandă o singură doză de rifampicină (600 mg pe lună), ofloxacină (400 mg) și minociclină (100 mg).
- **Boala multibacilară** la adult (≥ 6 leziuni cutanate) se tratează cu dapsonă (100 mg/zi) plus clofazimină (50 mg/zi) – fără supraveghere – pe lângă rifampicină (600 mg pe lună) plus clofazimină (300 mg/lună) – sub supraveghere – pentru 1-2 ani.

- Unii specialiști recomandă rifampicină (600 mg pe zi) pentru 3 ani și dapsonă (100 mg pe zi) pe toată viața.
- Recăderile pot apărea după câțiva ani și, de aceea, este necesară supravegherea.
- **Status reacțional**
  - Leziunile cu risc de ulcerare sau aflate în zone importante din punct de vedere cosmetic pot fi tratate cu glucocorticoizi (40-60 mg/zi, cel puțin 3 luni).
  - Dacă este prezent eritemul nodos leproso, care persistă în pofida administrării a două cure scurte de steroizi (40-60 mg, 1-2 săptămâni), trebuie administrată thalidomidă (100-300 mg, noaptea). Din cauza efectelor teratogene ale thalidomidei, utilizarea ei este strict controlată.

### INFECȚIILE CU MICOBACTERII NETUBERCULOASE (NTM)

Micobacteriile altele decât cele aparținând complexului *M. tuberculosis* și *M. leprae* includ micobacteriile *netuberculoase* sau *atipice*, ubicuitare în sol și apă.

#### ■ MICROBIOLOGIE

NTM se diferențiază în forme cu creștere rapidă și forme cu creștere lentă (< 7 zile și, respectiv, ≥ 7 zile). *M. abscessus*, *M. fortuitum* și *M. chelonae* sunt exemple de NTM cu creștere rapidă; specii ca *M. avium* și *M. intracellulare* (complexul *M. avium* sau MAC), *M. kansasii*, *M. ulcerans* și *M. marinum* cresc mai lent.

#### ■ EPIDEMIOLOGIE

Majoritatea NTM produc rareori îmbolnăvire la om, excepție făcând cazurile cu sistem de apărare afectat (ca în bronșiectazii) sau cu breșe (prin inoculare – de exemplu, în timpul unei liposucții sau în caz de traumatism). Majoritatea infecțiilor cu NMT din America de Nord sunt cauzate de *M. kansasii*, complexul MAC și *M. abscessus*.

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Deși există multe specii de NMT, manifestările clinice pot fi clasificate în general în funcție de sistemul sau sistemele de organe afectate.

- **Boala diseminată** este rară astăzi; chiar și pacienții cu infecție cu HIV avansată nu dezvoltă foarte frecvent infecție diseminată cu NTM datorită tratamentelor avansate pentru infecția cu HIV și profilaxiei antimicrobiene eficiente.
  - Microorganismele se răspândesc în mod tipic în măduva hematogenă și fluxul sangvin, dar boala este asimptomatică, putând trece săptămâni sau luni până când pacientul să prezinte stare generală de rău, febră, scădere în greutate, organomegalie și limfadenopatie.
  - Un copil care prezintă implicarea a ≥ 2 sisteme de organe, fără o cauză iatrogenă trebuie evaluat pentru defecte ale căii interferon γ/interleukină 12.
- **Boala pulmonară** reprezintă cea mai frecventă infecție cu NTM în țările industrializate. Microorganismele MAC sunt mai frecvent implicate în America de Nord. Pacientul prezintă, o perioadă de câteva luni sau chiar ani, tuse sâcâitoare cu expectorație și stare de oboseală progresivă. *M. kansasii* poate determina un sindrom asemănător TB, cu hemopizie, durere toracică și boală pulmonară cavităară.



- *Limfadenopatia cervicală izolată* este cea mai frecventă infecție NTM la copiii mici din America de Nord, cel mai frecvent fiind cauzată de microorganisme MAC. Ganglionii sunt în mod tipic fermi și nedureroși, iar simptomele sistemice lipsesc.
- Afectarea tegumentului și a țesuturilor moi implică de obicei o leziune cutanată de contiguitate care permite introducerea microorganismului. Diferitele specii de NTM sunt asociate cu expuneri specifice.
  - *M. fortuitum* este legat de infecțiile asociate cu baia pentru pedichiură, în particular dacă abraziunea pielii (de exemplu, folosirea unui aparat de ras) a precedat pedichiura.
  - NTM cu ritm rapid de creștere se asociază cu epidemii de infecții dobândite prin contaminarea de la instrumente chirurgicale (în special în chirurgia estetică), injecții și alte proceduri. În mod tipic, aceste infecții sunt însoțite de noduli subcutanați dureroși, eritematoși, care drenează, de obicei, fără a se asocia cu febră sau simptome sistemice.
  - *M. marinum* poate fi dobândit după contactul cu containere de pește, bazine de înot, lipitori, solzi de pește. Pacienții prezintă papule sau ulcere („granulomul containerului de pește”) care pot evolua către tendinită și noduli sensibili localizați pe braț, fiind asemănători celor cauzati de *Sporothrix schenckii*. Leziunile apar în câteva zile sau săptămâni de la contactul infectant.
  - *M. ulcerans* este un microorganism care se transmite prin consumul de apă, prezent în special în zonele tropicale, în special în Africa. Leziunile cutanate sunt în mod tipic ulcere nedureroase, curate, care ulterior vor forma o crustă, putând determina osteomielită.

## ■ DIAGNOSTIC

La fel ca pentru *M. tuberculosis*, NTM pot fi detectate pe frotiuri din probe clinice fixate în acid sau colorate cu fluorocrom și pot fi cultivate pe medii speciale. Izolarea NTM dintr-un specimen clinic reflectă colonizarea și necesită evaluarea semnificației clinice a microorganismului.

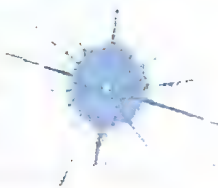
- Izolarea NTM din probele de sânge este o dovadă clară a bolii; multe specii de NTM necesită medii speciale deoarece nu cresc pe medii de cultură standard.
- The American Thoracic Society a publicat recomandările pentru diagnosticul bolii pulmonare determinate de NTM, care necesită creșterea NTM din 2 sau 3 probe de spută, o probă pozitivă de lavaj bronhoalveolar sau o probă bioptică din parenchimul pulmonar cu inflamație granulomatoasă sau identificarea de micobacterii în secțiune și NTM în cultură. Cu toate că aceste recomandări sunt specifice pentru MAC, *M. abscessus* și *M. kansasii*, ele se aplică probabil și altor NTM.
- Unica evaluare a sensibilității antibiotice indicată este testarea microorganismelor MAC pentru sensibilitate la claritromicină și a *M. kansasii* la rifampicină.

## TRATAMENT

### Infecțiile cu micobacterii netuberculoase

Deoarece infecția cu NTM evoluează pe o perioadă lungă, rareori este necesară începerea de urgență a tratamentului înainte de identificarea speciei infectante.

- În infecția cu MAC, se recomandă tratament plurimedamentos cu un macrolid (claritromicină sau azitromicină), etambutol și rifampin sau rifabutin. Tratamentul este de lungă durată, în general continuându-se 12 luni după conversia culturii; de obicei, o cură durează cel puțin 18 luni.
- Boala pulmonară cu *M. kansasii* este similară TB în multe privințe și se tratează, de asemenea, eficient cu izoniazidă (300 mg/zi), rifampicină (600 mg/zi) și etambutol (15 mg/kgcorp pe zi).
- Boala extrapulmonară cauzată de NTM cu creștere rapidă se tratează eficient cu un macrolid asociat cu un alt medicament (pe baza susceptibilității in vitro). Infecția pulmonară produsă de *M. abscessus* este dificil de vindecat și necesită adesea cure repetate care includ un macrolid asociat cu un antibiotic administrat i.v. (de exemplu, amikacină, un carbapenem, cefoxitin sau tigeciclină).
- Infecția cu *M. marinum* se tratează eficient cu orice combinație de macrolid, etambutol și rifampicină, administrată 1-2 luni după rezoluția clinică a bolii de țesut moale izolată; afectarea tendonului și a osului necesită tratament pe o durată mai lungă în contextul evoluției clinice.
- Tratamentul infecțiilor cauzate de alte NTM este mai puțin bine stabilit, dar macrolidele și aminoglicozidele sunt de obicei eficiente, cu alte medicamente adăugate, după cum este indicat.



Pentru mai multe informații, vezi Raviglione M. C., O'Brien R. J.: Tuberculosis, cap. 165, p. 1340; Gelber R. H.: Leprosy, cap. 166, p. 1359; Holland S. M.: Nontuberculous Mycobacterial Infections, cap. 167, p. 1367; și O'Donnell M. R., Saukkonen J. J.: Antimycobacterial Agents, cap. 168, p. 1371, în HPIM-18.

## Capitolul 104

### Borelioza Lyme și alte infecții cu spirochete nonsifilitice



#### BORELIOZA LYME

##### Microbiologie și epidemiologie

*Borrelia burgdorferi*, agentul cauzal al bolii Lyme, este o bacterie microaerofilă. Infecția umană – borelioza Lyme este cauzată în principal de trei genospecii patogene: *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (*Borrelia burgdorferi* în sensul strict, denumită în continuare *Borrelia burgdorferi*), *Borrelia garinii* și *Borrelia afzelii*.

- *Borrelia burgdorferi* este singurul agent cauzal în Statele Unite; toate cele trei genospecii se întâlnesc în Europa și ultimele două specii apar în Asia.
- Boala Lyme este în prezent cea mai frecventă infecție transmisă prin vectori din Statele Unite, cu peste 25 000 de cazuri noi anual.



- Este transmisă prin capușele din complexul *Ixodes*.
- *I. scapularis*, care poate transmite și babesioza și anaplasmoza, este principalul vector în statele din nord-estul și vestul mijlociu al Statelor Unite; *I. pacificus* este vectorul principal în statele din vestul Statelor Unite.
- Șoarecele cu picioare albe este gazda preferată a larvelor imature și a nimfelor. Cerbul cu coada albă este gazda preferată a stadiului adult al căpușei.
- Căpușa în stadiul de nimfă transmite boala la oameni în timpul lunilor de la începutul verii, după ce a fost atașată pentru cel puțin 24 ore.

### Manifestări clinice

Borelioza Lyme începe de obicei cu un eritem migrator (EM; stadiul 1, infecție localizată) înainte ca spirochetele să se răspândească spre zone diferite (stadiul 2) sau să cauzeze o infecție persistentă (stadiul 3).

- **Stadiul 1 (infecție localizată):** după o perioadă de incubație de 3 până la 32 de zile, la 80% dintre pacienți apare EM la locul mușcăturii căpușei (coapsa, abdomenul și axila sunt zone de elecție).
  - Clasic, pacientul prezintă o maculă roșie, care se extinde lent pentru a forma o leziune inelară mare, cu o margine de culoare roșu-aprins și o clarificare parțială centrală. Centrul leziunii devine câteodată intens eritematos, indurat, vezicular, necrotic, sau sunt prezente câteva inele roșii în interiorul inelului exterior.
  - Majoritatea pacienților nu își amintesc mușcătura de căpușă.
- **Stadiul 2 (infecție diseminată):** având în vedere că unii pacienți nu prezintă EM, mulți se prezintă, la câteva zile sau chiar săptămâni după debutul infecției, cu leziuni cutanate inelare secundare, simptome sistemice nespecifice, deficite neurologice sau manifestări cardiace, din cauza diseminării hematogene.
  - Simptomele nespecifice includ: cefalee severă, redoare ușoară de ceafă, febră, frisoane, dureri musculoscheletale migratorii, artralgii, stare de rău severă și fatigabilitate. Chiar la pacienții netratați, aceste simptome se ameliorează de obicei sau dispar în câteva săptămâni.
  - La aproximativ 15% dintre pacienți, apar deficite neurologice care includ: meningită, encefalită, nevrită cranială (inclusiv paralizie facială bilaterală), radiculoneuropatie motorie sau senzorială, mononevrite multiple, ataxie cerebeloasă sau mielită. Lichidul cefalorahidian prezintă pleiocitoză limfocitară (aproximativ 100 de celule/ $\mu$ L), adesea cu creșterea proteinelor și glucoza normală sau ușor scăzută.
  - Aproximativ 8% dintre pacienți dezvoltă afectare cardiacă. Cea mai obișnuită tulburare este blocul atrioventricular de grade fluctuante, dar poate apărea și miopericardită acută. Afectarea cardiacă durează de obicei doar câteva săptămâni, dar poate reapărea.
- **Stadiul 3 (infecție persistentă):** aproximativ 60% dintre pacienții din Statele Unite care nu au primit un tratament antibiotic dezvoltă o artrită evidentă; modelul tipic este de atacuri intermitente de artrită oligoarticulară la articulațiile mari, în special genunchi, durând de la câteva săptămâni până la câteva luni.
  - Numărul celulelor albe din lichidul articular variază de la 500 la 110 000 de celule pe  $\mu$ L (media, 25 000 celule pe  $\mu$ L), majoritatea fiind neutrofile. Testele pentru factorul reumatoid sau anticorpii antinucleari sunt de obicei negative.
  - Artrita poate persista chiar și după ce spirochetele au fost eradicate.



- Afectarea neurologică cronică (de exemplu, encefalopatia discretă, afectând memoria, dispoziția sau somnul și polineuropatia axonală) este mai rară. În Europa, poate să apară encefalomielita, asociată cu infecția primară cu *B. garinii*.
- Acrodermatita cronică atrofică, manifestarea cutanată tardivă a bolii, a fost asociată, în special, cu infecția cu *B. afzelii* în Europa și Asia.
- **Boala Lyme cronică:** după câteva luni sau ani, un mic procent de pacienți continuă să aibă dureri, dificultăți neurocognitive sau oboseală – un sindrom greu de deosebit de sindromul de oboseală cronică. Nu există dovezi care să arate că aceste simptome sunt cauzate de infecția activă.

## DIAGNOSTIC

Boala Lyme este de obicei diagnosticată prin recunoașterea tabloului clinic caracteristic, cu confirmare serologică.

- Doar 20-30% dintre pacienți prezintă un răspuns pozitiv determinabil în probele de fază acută, în timp ce 70-80% prezintă un răspuns pozitiv în timpul convalescenței (obținute 2-4 săptămâni mai târziu). Testele serologice nu disting clar infecția activă de cea inactivă.
  - Analiza serologică a bolii Lyme, care constă într-o abordare în doi timpi (probele sunt inițial testate prin ELISA și rezultatele echivoce sau pozitive sunt apoi testate prin Western blotting), se recomandă doar pacienților cu cel puțin o probabilitate intermediară pretest de a avea boala Lyme.
  - În primele două luni de infecție trebuie testate IgM și IgG, după care doar testarea IgG este suficientă.
  - În acord cu criteriile recent adoptate de CDC, un test Western blot pentru IgM este considerat pozitiv dacă două din trei benzi definite sunt prezente și un test Western blot pentru IgG este considerat pozitiv dacă 5 din 10 benzi definite sunt prezente.
- PCR este mai utilă pentru detectarea agentului patogen în lichidul articular, dar sensibilitatea determinărilor PCR în lichidul cefalorahidian este mult mai scăzută, iar în sânge sau urină au un rol scăzut sau absent.
- Deși organisme se pot cultiva pe medii de cultură, această metodă a fost folosită în special în cadrul studiilor de cercetare.

## TRATAMENT

### Borelioza Lyme

- Doxiciclina (100 mg x 2/zi) este antibioticul de elecție pentru infecția localizată sau diseminată la bărbați și la femeile care nu sunt însărcinate. Este, de asemenea, eficientă și în cazul anaplasmozei (**Cap. 105**).
  - Amoxicilina (500 mg x 3/zi), cefuroxima (500 mg x 2/zi), eritromicina (250 mg x 3/zi) și noile macrolide – de preferat în această ordine – sunt medicamente alternative.
  - Cu excepția anomaliilor neurologice și a blocului atrioventricular de gradul trei, medicamentele se pot administra per os.
  - Mai mult de 90% dintre pacienți au avut o evoluție bună cu un tratament de 14 zile, în cazul infecției localizate, și de 21 de zile în cazul infecției diseminate.
- Pentru modificările neurologice obiective (cu posibila excepție numai a paraliziei faciale), trebuie administrat tratament antibiotic cu ceftriaxonă intravenos, 14-28 de zile. Penicilina sau cefotaxima reprezintă alternative.



- La pacienții cu bloc atrioventricular de grad înalt (intervalul PR mai mare de 0,3 s), se recomandă terapie intravenoasă pentru o perioadă; de asemenea, se recomandă și monitorizare cardiacă.
- Pacienții cu artrită Lyme trebuie tratați cu doxiciclină sau amoxicilină p.o. timp de 30 de zile.
  - La pacienții cu artrită care nu răspund la antibioterapia orală este indicat să se reia tratamentul cu ceftriaxonă intravenos timp de 28 de zile.
  - La pacienții cu artrită la care implicarea articulațiilor persistă timp de luni sau câțiva ani după tratamentul cu antibiotice oral și intravenos, în ciuda unui rezultat PCR la ADN-ul *B.burgdorferi* în lichidul articular, tratamentul cu agenți antiinflamatori sau sinovectomia pot avea succes.
- Pentru pacienții cu boală Lyme cronică, nu există studii care să demonstreze că antibioterapia adițională este necesară.

## PROFILAXIE

Riscul infectării cu *B. burgdorferi* după o mușcătură de căpușă recunoscută este atât de scăzut, încât tratamentul antimicrobian profilactic nu este indicat de rutină. Totuși, dacă este descoperită o nimfă de *I. scapularis* mare, atașată, sau dacă se anticipează că urmărirea pacientului va fi dificilă, este administrată o singură doză de doxiciclină (200 mg) care, în mod normal, previne boala Lyme, dacă această administrare se face în decurs de 72 de ore de la mușcătura de căpușă.

## PROGNOSTIC

Dacă tratamentul este inițiat precoce în cursul bolii, prognosticul este excelent. Majoritatea pacienților se vindecă fără deficite sau acestea sunt minime.

## TREPONEMATOZELE ENDEMICE

### Microbiologie și epidemiologie

Treponematozele endemice – framboesia (pianul) (*Treponema pallidum*, sub-specia *pertenue*), sifilisul endemic (*Treponema pallidum*, sub-specia *endemicum*) și pinta (*T. carateum*) – sunt boli cronice neveneriene dobândite în copilărie și cauzate de microorganisme înrudite cu agentul declanșator al sifilisului, *T. pallidum*, sub-specia *pallidum*.

- Boala se transmite prin contact direct.
- OMS estima în anul 1997 că apar 460 000 de noi cazuri în fiecare an, având o prevalență de 2,5 milioane de persoane infectate.
- Boala se limitează la persoanele din zonele rurale ale țărilor în curs de dezvoltare și la cele recent emigrate din aceste zone.

### Manifestări clinice

Diferențele clinice majore între sifilisul venerian și treponematozele endemice sunt: lipsa aparentă a transmiterii congenitale și a implicării SNC în infecțiile neveneriene.

- Pianul se caracterizează prin una sau mai multe leziuni cutanate inițiale („pianul-mamă”), urmate de leziuni cutanate multiple diseminate.
  - La 3-4 săptămâni de la inoculare, apar o papulă care se mărește și limfadenopatie regională; această papulă se vindecă spontan în aproximativ 6 luni.

- Leziunile tardive includ gome ale pielii și ale oaselor lungi, apar la aproximativ 10% dintre persoanele netratate și sunt similare leziunilor distructive din lepră și leishmanioză.
- *Sifilisul endemic* este localizat inițial la nivelul suprafețelor mucoase și mucocutanate. Pacientul prezintă o papulă bucală, care este urmată de apariția unor plăci pe mucoasa orală și leziuni mucocutanate asemănătoare cu condilomatoza lata din sifilisul secundar. Gomele distructive, osteita și gangosa (distrugerea nasului, a maxilarului, a palatului și a faringelui) sunt mai frecvente ca în pianul tardiv.
- *Pinta* este cea mai benignă dintre infecțiile treponematozice, care nu determină leziuni distructive sau implicarea altor țesuturi în afară de cel cutanat. Această boală are trei stadii caracterizate prin modificări marcate în colorația pielii.

### Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic, examenul microscopic în câmp întunecat al materialului provenit din leziunile suspecte și teste de serologice (ca pentru sifilisul venerian).

### TRATAMENT

#### Trepanomatoze endemice

Tratamentul de elecție este benzatin penicilina (1,2 milioane de unități pentru adult, 600 000 de unități pentru copilul < 10 ani). Doxiciclina este probabil o alternativă eficientă.

## LEPTOSPIROZA

### Microbiologie și epidemiologie

Leptospirele sunt spirochete care cauzează o zoonoză importantă, cu un spectru larg de manifestări clinice.

- Leptospirele sunt microorganisme suficient de mici pentru a trece prin filtrele utilizate la sterilizarea mediului de cultură.
- Cele mai importante surse de transmitere la om sunt: șobolanii, câinii, bovinele și porcii. Transmiterea microorganismului se poate produce în urma contactului cu urina sau cu alte excreții (de exemplu, placenta, produse eliminate în timpul fătării etc.) ale animalelor infectate sau în timpul expunerii la un mediu contaminat.
- În SUA, sunt raportate anual la CDC doar aproximativ 50-100 de cazuri, reprezentând sigur o subestimare a numărului real de cazuri, deoarece leptospiroza nu este o afecțiune cu declarare obligatorie.

### Manifestări clinice

După o perioadă de incubație medie de 5-14 zile, infectarea cu *Leptospira* determină o infecție subclinică, o boală febrilă nediferențiată sau sindromul Weil (forma cea mai severă).

- Leptospiroza este o boală bifazică. Faza inițială *leptospiremică* durează 3-10 zile și se caracterizează prin febră. După alte 3-10 zile (faza imună), la unii pacienți revin febra, cefaleea și alte simptome sistemice în asociere cu eliminarea leptospirelor din sânge.
  - Doar faza inițială răspunde la antibioterapie.
  - Manifestările fizice nespecifice sunt: sufuziuni conjunctivale, eritem faringian neexudativ, dureri musculare, raluri la auscultația pulmonară, icter,



semen de meningită și hipo- sau areflexie (în special la nivelul membrilor inferioare).

- **Sindromul Weil** se caracterizează prin icter, disfuncție renală acută, hipotensiune arterială și hemoragii (în special pulmonare); de asemenea, pot apărea disfuncție cardiacă (de exemplu, miocardită), mialgii severe (ocazional mimând abdomenul acut), rash și manifestări neurologice (de exemplu, meningită aseptică).

### Diagnostic

Un indice înalt de suspiciune determinat de un istoric detaliat de expunere este critic și impune teste de confirmare.

- Testele serologice sunt cele mai importante în diagnosticul leptospirozei. Testul microscopic de aglutinare este standardul de aur și se efectuează doar în laboratoare de referință (cum este CDC). Majoritatea celorlalte teste utilizează leptospire saprofitice ca antigen, rezultatele fiind nespecifice.
- Diagnosticul definitiv se bazează pe: izolarea microorganismului din culturi (care durează câteva săptămâni), detectarea acizilor nucleici sau a antigenului în lichidele organismului (o metodă limitată de obicei pentru studiile de cercetare) sau vizualizarea imunohistochimică în țesuturi.
  - Leptospirele pot fi izolate din sânge și LCR în primele 7-10 zile de boală.
  - Culturile de urină sunt pozitive în a doua săptămână de boală și pot rămâne pozitive luni sau ani de zile după debutul bolii.

### TRATAMENT

#### Leptospiroza

- Probabil că inițierea promptă a antibioterapiei scurtează evoluția leptospirozei severe și previne progresia formei ușoare de boală.
- Doxiciclina este medicamentul de elecție în forma ușoară de leptospiroză; de asemenea, azitromocina poate fi eficientă.
- În cazul formei severe de leptospiroză, se administrează tratament parenteral cu penicilină, ceftriaxonă sau cefotaxim. Din punct de vedere pragmatic, leptospiroza severă necesită inițierea empirică a terapiei parenterale cu spectru larg de acțiune înainte de confirmarea diagnosticului.

### FEBRA RECURENTĂ

#### Microbiologie

*Borrelia recurrentis* cauzează febra recurentă transmisă de păduchi (FRTP), o boală transmisă de la o persoană la alta de către păduchii de corp. În această boală, spirochetele sunt introduse în organism când păduchele infectat este zdrobit (de exemplu, prin scărpinare) și hemolimfa infectată contaminează pielea. Febra recurentă transmisă de căpușe (FRTC), o zoonoză transmisă prin intermediul mușcăturii diferitelor tipuri de căpușă *Ornithodoros*, este cauzată de multiple specii de *Borrelia*.

#### Epidemiologie

FRTC este endemic în vestul Statelor Unite, în sudul Columbiei Britanice, regiunile de podiș din Mexic, America de Sud și Centrală, zonele din jurul Mării Mediterane, Asia Centrală și multe zone din Africa. Doar 13 state au raportat aproximativ 50% dintre toate cazurile din SUA. Există puține date despre epidemiologia FRTP, dar este bine descrisă în Africa de Est.

### Manifestări clinice

Manifestările clinice ale febrei recurente transmise de păduchi și ale febrei recurente transmise de căpușe sunt similare, deși nu sunt identice.

- Pe lângă febră, pacientul prezintă cefalee, mialgii, frisoane, greață/vărsături și artralgii.
  - Icterul, afectarea SNC, peteșiile pe trunchi, extremități și mucoase, epistaxisul și sputa hemoptoică sunt mai frecvente în FRTP.
  - Manifestările neurologice (de exemplu, meningită, deficite focale, paralizii, afectarea sensibilității) apar la 10-30% dintre cazuri și sunt mai frecvente în FRTP.
- Perioada medie de incubație este de 7 zile în FRTC și de 8 zile în FRTP; durata medie a primului episod este de 3 și, respectiv, 5,5 zile, iar perioada medie între primul episod și prima recidivă este de 7 și, respectiv, 9 zile. De obicei, episoadele recurente de febră au durată mai scurtă decât primul episod.

### DIAGNOSTIC

Diagnosticul febrei recurente este confirmat cel mai ușor prin detecția și izolarea spirochetelor în sânge în timpul episodului febril. Cea mai folosită metodă este examinarea microscopică a preparatelor colorate Wright sau Giemsa în strat subțire sau pe frotiurile de sânge periferic în picătură groasă sau peliculă leucocitară.

- Tehnicile PCR au o sensibilitate mai mare, dar sunt folosite doar în studii de cercetare.
- Este posibilă confirmarea serologică a FRTC, dar este limitată de absența standardizării. Poate fi efectuată evaluarea ELISA sau prin fluorescență indirectă; dacă rezultatele sunt pozitive, acestea pot fi confirmate prin imunoblot.

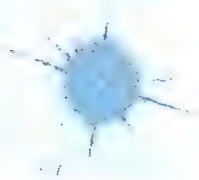
### TRATAMENT

#### Febra recurentă

- O doză de doxiciclină (100 mg) sau eritromicină (500 mg) este eficientă în FRTP; pentru FRTC se recomandă un tratament pentru 7-10 zile cu oricare dintre antibiotice. De asemenea, se recomandă monitorizarea pentru reacția Jarisch-Herxheimer (o exacerbare acută a simptomelor cu hipotensiune arterială, tahicardie și creșterea marcată a temperaturii) în primele 12 ore după prima doză de antibiotic.
- Dacă se descoperă pleiocitoză în cazul meningitei sau al encefalitei, se recomandă tratament parenteral cu antibiotice.

### Prognostic

În cazul FRTP, rata deceselor la persoanele tratate este de 5%, fiind mult mai scăzută la pacienții cu FRTC.



Pentru mai multe informații, vezi Lukehart S. A.: Endemic Treponematoses, cap. 170, p. 1389; Vinetz J. M.: Leptospirosis, cap. 171, p. 1392; Dworkin M. S.: Relapsing Fever, cap. 172, p. 1397; și Steere A. C.: Lyme Borreliosis, cap. 173, p. 1401, în HPIM-18. Pentru detalii despre sifilis, vezi cap. 92 în acest manual.



# Capitolul 105

## Boli produse de Rickettsii

### Microbiologie

Rickettsiile sunt un grup heterogen de cocobacili și bacili scurți, mici, obligatoriu intracelulari, majoritatea transmiși de căpușe, acarieni, muște sau păduchi. Excepând tifosul transmis prin păduchi, oamenii sunt gazde accidentale.

### Manifestări clinice

Manifestările clinice ale fazelor acute sunt similare în timpul primelor 5 zile: febră, cefalee, mialgii, cu sau fără greață, vărsături și tuse. În evoluție, manifestările clinice – incluzând apariția unei erupții maculare, maculopapulare sau veziculare, escare, pneumonie și meningoencefalită – variază de la o afecțiune la alta. (Vezi Tabelul 105-1 și detaliile mai jos)

### RICKETTSIOZE TRANSMISE DE CĂPUȘE ȘI ACARIENI

#### ■ FEBRA PĂTATĂ A MUNȚILOR STÂNCOȘI (FPMS)

### Epidemiologie

Cauzată de *R. rickettsia*, FPMS are cea mai ridicată rată caz-fatalitate dintre toate bolile produse de rickettsii.

- În Statele Unite ale Americii, cea mai mare prevalență este în statele din sud-est și central sudice. Majoritatea cazurilor apar din mai până în septembrie.
- O prezentare rară, FPMS fulminantă, a fost asociată cu FPMS la bărbații negri cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD).
- FPMS este transmisă de specii diferite de căpușe în diferite zone geografice – de exemplu, căpușa câinelui american (*Dermacentor variabilis*) transmite FPMS în două treimi estice ale SUA și în California, iar căpușa pădurilor din Munții Stâncoși (*Dermacentor andersoni*) transmite FPMS în vestul SUA.

### Patogeneză

Rickettsiile sunt inoculate în derm după > 6 ore de la alimentare, se împrăstie în tot organismul prin vasele limfatice și curentul sangvin, și infectează numeroase zone de continuitate ale sistemului reticuloendotelial. Creșterea permeabilității vasculare, edemul, hipovolemia și ischemia determină lezarea țesuturilor și a organelor.

### Manifestări clinice

Perioada de incubație este de aproximativ o săptămână (variație între 2-14 zile). După trei zile în care sunt prezente simptome nespecifice, 50 dintre pacienți prezintă rash caracterizat prin macule la nivelul încheieturilor mâinilor și al gleznelor; ulterior, se dezvoltă leziuni similare pe restul extremităților și pe trunchi.

**TABELUL 105-1 CARACTERISTICILE INFECȚIILOR RICKETTSIALE**

Boală	Microor- ganism	Transmitere	Arie geografică	Durata incubației (zile)	Durată (zile)	Erupție (%)	Escare (%)	Limfadenopatie <sup>a</sup>
Febra pătată a Munților Stâncoși	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Mușcătură de căpușă: <i>Dermacentor andersoni</i> , <i>D. variabilis</i>  <i>Amblyomma cajennense</i> , <i>A. aureolatum</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Statele Unite  America Centrală/de Sud  Mexic, Brazilia, Statele Unite	2-14	10-20	90	< 1	+
Febra pătată me- diteraneeană	<i>R. conorii</i>	Mușcătură de căpușă: <i>R. sanguine- us</i> , <i>R. pumilio</i>	Europa de sud, Africa, Orientul Mijlociu, Asia Centrală	5-7	7-14	97	50	+
Febra maculoasă	<i>R. parkeri</i>	<i>A. maculatum</i>	Statele Unite, America de Sud	2-10	?	88	94	++
Febra africană dată de mușcătura de căpușă	<i>R. africae</i>	Mușcătură de căpușă: <i>A. hebraeum</i> , <i>A. variegatum</i>	Africa sub-sahariană, Indiile de Vest	4-10	?	50	90	++++
Rickettsioza vari- celiformă	<i>R. akari</i>	Mușcătură de căpușă: <i>Liponyssoides sanguineus</i>	Statele Unite, Ucraina, Turcia, Mexic, Croația	10-17	3-11	100	90	+++
Limfadenopatie transmisă de căpușă	<i>R. slovaca</i>	Mușcătură de căpușă: <i>Dermatocentor marginatus</i> , <i>D. reti- cularis</i>	Europa	7-9	17-180	5	100	++++
Febra pătată dată de purici	<i>R. felis</i>	Purice (mecanism nedeterminat): <i>Ctenocephalides felis</i>	America de Nord și de Sud, Europa	8-16	8-16	80	15	—

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 105-1 CARACTERISTICILE INFECȚIILOR RICKETTSIALE (CONTINUARE)

Boală	Microorganism	Transmitere	Arie geografică	Durata incubăției (zile)	Durată (zile)	Erupție (%)	Escare (%)	Limfadenopatie <sup>a</sup>
Tifos epidemic	<i>R. prowazekii</i>	Fecale de păduche: <i>Pediculus humanus corporis</i> ; puricii și păduchii veverițelor zburătoare; sau recrudescență	Pe tot globul	7-14	10-18	80	Nu	—
Tifosul murin	<i>R. typhi</i>	Fecale de purice: <i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>C. felis</i> și altele	Pe tot globul	8-16	8-16	80	Nu	—
Ehrlichioza umană monocitotropică	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Mușcătură de căpușă: <i>Amblyomma americanum</i> , <i>D. variabilis</i>	Statele Unite	1-21	3-21	236	Nu	—
Ehrlichioza Ewingii	<i>E. ewingii</i>	Mușcătură de căpușă: <i>Amblyomma americanum</i>	Statele Unite				Nu	
Anaplasmoza umană granulocitopenică	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Mușcătură de căpușă: <i>Ixodes scapularis</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Statele Unite, Europa, Asia	4-81	3-14	Rar	Nu	—
Tifosul de arbore	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Mușcătură de acarian: <i>Leptotrombidium deliense</i> , altele	Asia, Australia, Noua Guinee, Insulele Pacificului	9-18	6-21	50	35	+++
Febra Q	<i>Coxiella burnetii</i>	Inhalarea aerosolilor infectați de la materiale animale (oi, câini, altele), ingestia laptelui sau a produselor de lapte infectate	Pe tot globul	3-30	5-57	<1	Nu	—

<sup>a</sup>++++, sever; +++, marcat; ++, moderat; +, prezent într-o proporție mică de cazuri; —, nu este o caracteristică observată.

- Peteșiile se produc la 41-59 % dintre cazuri, apărând în ziua a 6-a sau după în aproximativ 74% dintre cazurile care includ rash. Afectarea palmelor și a tălpilor apare după ziua a 5-a, în 43% dintre cazuri, iar în 18-64 % dintre cazuri, nu apare deloc.
- Pacienții pot prezenta hipovolemie, azotemie prerenală, hipotensiune arterială, edem pulmonar non-cardiogenic, insuficiență renală, afectare hepatică și implicarea cardiacă cu disritmie. Hemoragia este o consecință rară a lezării vasculare severe, dar potențial amenințătoare de viață.
- Afectarea SNC – manifestată ca encefalită, deficite neurologice focale sau meningoencefalită – este un determinant important al evoluției. În meningoencefalită, în LCR apar pleiocitoză, cu predominanța mononuclearelor sau a neutrofilelor, concentrația crescută a proteinelor și nivel de glucoză normal.
- Caracteristicile de laborator includ: creșterea concentrațiilor reactanților de fază acută (de exemplu, proteina C reactivă), hipoalbuminemie, hipoponatriemia și creșterea nivelului seric al creatin kinazei.

### Prognostic

În cazurile netratate, moartea apare frecvent în 8-15 zile după debut; FPMS fulminantă este fatală în 5 zile de la debut. Rata mortalității este de 3-5%, în pofida antibioticelor eficiente, în special din cauza întârzierii diagnosticării. Supraviețuitorii cu FPMS se reîntorc frecvent la stadiul de sănătate anterior.

### Diagnostic

Diagnosticul de FPMS în timpul primelor trei zile de boală este mai dificil, doar 3% dintre pacienți prezintă triada clasică de febră, rash și un istoric de expunere la căpușe. Când apare rash-ul, diagnosticul de FPMS trebuie luat sigur în considerare.

- Singurul test diagnostic care este util pe parcursul bolii acute este examenul imunohistologic al unei biopsii cutanate din leziunea de rash, care are o sensibilitate de 70% și o specificitate de 100%.
- Serologia, cel mai frecvent testul de imunofluorescență indirectă (IFA), este de obicei pozitivă la 7-10 zile după debutul bolii; este în general detectabil un titru diagnostic de  $\geq 1:64$ .

### TRATAMENT

#### Febra pătată a Munților Stâncoși

- Medicamentul de elecție pentru tratamentul copiilor și al adulților cu FPMS este doxiciclina, cu excepția gravidelor sau a pacienților care sunt alergici la medicament (aceștia trebuie să urmeze tratament cu cloramfenicol).
- Medicamentul anti-rickettsial trebuie administrat până când pacientul devine afebril și starea lui s-a îmbunătățit pentru 2 sau 3 zile.

### ■ ALTE FEBRE PĂTATE TRANSMISE DE CĂPUȘE

- *R. conorii* este întâlnită în sudul Europei, Africa și Asia. Numele infecției cu *R. conorii* variază în funcție de regiune (de exemplu, febra pătată mediteraneeană, tifosul de căpușă de Kenya).
  - Boala se caracterizează prin febră mare, rash și – în majoritatea locațiilor geografice – printr-o escară de inoculare (*pată neagră*) la locul mușcăturii de căpușă.



- O formă severă a bolii, cu o rată a mortalității de 50%, apare la pacienții cu diabet zaharat, alcoolism și insuficiență cardiacă.
- *Febra africană dată de căpușă*, cauzată de *R. africae*, apare în Africa subsahariană și în insulele din Caraibe și este cea mai frecvent importată rickettsioză în Europa și America de Nord.
- Diagnosticul febrei pătate transmise de căpușe se bazează pe aspecte clinice și epidemiologice și este confirmat prin serologie sau prin detectarea rickettsiilor.
- Agenții terapeutici de succes sunt doxiciclina (100 mg în două prize, oral, 1-5 zile), ciprofloxacina (750 mg în două prize, oral, 5 zile) și cloramfenicolul (500 mg, în patru prize, 7-10 zile).

## ■ RICKETTSIOZA VARICELIFORMĂ

### Epidemiologie

Această boală este cauzată de *Rickettsia akari* și este întreținută de soareci și căpușele lor. Rickettsioza variceliformă este recunoscută în special în New York, dar au fost raportate cazuri și în alte localități urbane și rurale din Statele Unite, Ucraina, Croația, Mexic și Turcia.

### Manifestări clinice

În rickettsioza variceliformă, se formează o papulă la locul inoculării rickettsiei de către căpușă. Leziunea dezvoltă o veziculă centrală, care devine o escară cu crustă, nedureroasă, înconjurată de un halou eritematos. Adenopatia ganglionilor limfatici care drenează regiunea escarei este tipică.

- După o perioadă de incubație de 10-17 zile, debutul bolii este marcat de stare de rău general, frisoane, febră, cefalee și mialgie.
- Rash-ul macular apare în zilele 2-6 de boală și evoluează progresiv în papule, vezicule și cruste, care se vindecă fără cicatrice.
- Rickettsioza variceliformă netratată evoluează cu febră timp de 6 până la 10 zile.

### TRATAMENT

#### Rickettsioza variceliformă

Doxiciclina este medicamentul de elecție.

## RICKETTSIOZE TRANSMISE DE PURICI ȘI PĂDUCHI

### ■ TIFOSUL ENDEMIC MURIN (TRANSMIS DE PURICI)

#### Etiologie și epidemiologie

Cauzat de *R. typhi*, tifosul endemic murin are ca rezervor șobolanul și este transmis de purici.

- Oamenii sunt infectați când fecalele puricelui încărcate cu rickettsii sunt inoculate prin scărpinare într-o leziune pruriginoasă dată de înțepătură; mult mai rar, puricele transmite el însuși microorganismul prin înțepătură. O altă cale posibilă de transmitere este inhalarea aerosolilor de fecale de purice.
- În SUA, tifosul endemic apare mai ales în sudul Texasului și al Californiei; global, tifosul endemic apare în principal în zonele calde, de coastă, la nivelul tropical și subtropical.
- Pacienții își amintesc rareori de expunere la purici, deși expunerea la animale cum ar fi pisicile, oposumul, ratonii, sconșii și șobolanii este raportată la aproape 40% din cazuri.

- Factorii de risc pentru boala severă includ: vârsta înaintată, patologia asociată și tratamentul cu sulfonamide.

### Manifestări clinice

Simptomele prodromale (cefaleea, mialgiile, artralgiile, greața și starea de rău) apar cu 1-3 zile înaintea febrei și frisonului. Aproape toți pacienții au greață și vărsături la debutul bolii.

- Rash-ul este prezent la doar 13% dintre pacienți în momentul prezentării la medic (în jur de 4 zile de la debutul simptomelor), apărând în medie cu 2 zile întârziere la jumătate din restul pacienților, devine maculopapular, afectând mai ales trunchiul decât extremitățile; este în rare cazuri peteșial și implică rar fața, palmele sau plantele.
- Afectarea pulmonară este importantă de obicei în tifosul murin. 35% din pacienți prezintă o tuse chintoasă, neproductivă, și 25% din aceștia prezintă la radiografia toracică opacități pulmonare din cauza pneumoniei interstițiale, a edemului pulmonar și a efuziunilor pleurale.
- Examenele de laborator relevă frecvent anemie, leucopenie precoce în evoluție și leucocitoză tardivă, trombocitopenie, hiponatremie, hipoalbuminemie, creșterea ușoară a nivelului seric al transaminazelor hepatice și azotemie prerenală.
- Complicațiile pot fi reprezentate de insuficiența respiratorie, hematemeză, hemoragie cerebrală și hemoliză.
- Durata bolii netratate este în medie de 12 zile (cu o variație de 9-18 zile).

### Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe evidențierea în culturi, PCR, în studiul serologic al adsorbției încrucișate, în faza acută și în convalescență, sau prin metode imunohistochimice. Totuși, cei mai mulți pacienți sunt tratați empiric.

#### TRATAMENT

#### Tifosul endemic murin

Doxiciclina (100 mg în două prize, timp de 7-15 zile) este eficientă. Ciprofloxacina se poate administra dacă doxiciclina este contraindicată.

### ■ TIFOSUL EPIDEMIC (TRANSMIS DE PĂDUCHE)

#### Etiologie și epidemiologie

Tifosul epidemic este cauzat de *R. prowazekii* și este transmis de păduchele de corp uman. Veverițele zburătoare și păduchii lor mențin *R. prowazekii* într-un ciclu zoonotic.

- Păduchele de corp uman trăiește în haine în condiții de igienă precare, în special în zone reci, afectate de războaie și dezastre.
- Păduchele dobândește *R. prowazekii* când ingerează sânge de la un pacient infectat cu rickettsia, pe care apoi le elimină prin fecalele sale, iar pacientul își autoinoculează organismul prin scărpinare.
- *Boala Brill-Zinsser* este o formă recidivantă și ușoară de tifos epidemic, care apare la ani de zile după boala acută, ceea ce sugerează că *R. prowazekii* rămâne latentă ani de zile, reactivându-se în momentul scăderii imunității.

#### Manifestări clinice

Debutul bolii este brutal, cu febră mare, stare de prostrație, cefalee severă, tuse și mialgii severe. Fotofobia, cu injectarea marcată a conjunctivelor și dureri oculare, este frecventă.



- Rash-ul debutează la nivelul porțiunii superioare a trunchiului în ziua a cincea de boală și mai târziu devine generalizat, afectând întreaga suprafață corporală, cu excepția feței, a palmelor și a plantelor.
- În cazurile severe, pot apărea comă și confuzie, necroză cutanată și cangrenă la nivelul degetelor.
- Boala netratată este fatală în 7-40% din cazuri. Pacienții cu infecție netratată dezvoltă insuficiență renală, afectare pluriorganică și manifestări predominant neurologice.

### Diagnostic

Tifosul epidemic este câteodată diagnosticat incorect ca febră tifoidă. Diagnosticul se bazează pe examene serologice, imunohistochimice sau prin detectarea *R. prowazekii* la un păduche descoperit la un pacient. Studiile IFA (adsorbția indirectă a anticorpilor fluorescenți) pot deosebi infecțiile cu *R. prowazekii* de cele cu *R. typhi*.

### TRATAMENT Tifosul epidemic (transmis de păduche)

Doxiciclina (200 mg x 2 pe zi) este administrată până la 2-3 zile după scăderea febrei, deși, în condiții de epidemie, o singură doză de 200 mg s-a dovedit eficientă.

### ■ TIFOSUL TRANSMIS DE PURICELE DE COPAC

- *Orientia tsutsugamushi*, agentul tifosului transmis de puricele de copac, se transmite prin larvele infectate ale căpușei trombiculide, în special în zone cu vegetație cu arbuști mici.
- Boala apare în sezonul ploios. Este endemic în Asia de sud și est, nordul Australiei și insulele din oceanul Pacific și Indian.
- Descrierea clasică a unui caz include: escară la locul de fixare și alimentație a căpușei, limfadenopatie regională și rash maculopapular – semne care sunt rar evidențiate la pacienții indigeni; pacienții occidentali nu prezintă de obicei toate cele trei caracteristici. Cazurile severe includ encefalita severă și pneumonie interstițială.
- Tifosul transmis de puricele de copac poate fi diagnosticat prin metode serologice (IFA, imunoperoxidază indirectă și evaluări enzimatică); analiza PCR a escarelor și a sângelui este, de asemenea, eficientă.
- Tratamentul constă în administrarea 7-15 zile de doxiciclină (100 mg x 2/zi) sau cloramfenicol (500 mg x 4/zi), sau 3 zile de azitromicină (500 mg/zi).

### EHRlichioza și ANAPlasmoza

Două specii de *Ehrlichia* și una de *Anaplasma* – obligatoriu intracelulare – sunt transmise de căpușe la om, cauzând infecții severe și răspândite.

### ■ EHRlichioza MONOCITARĂ UMANĂ (EMU)

#### Etiologie și epidemiologie

EMU este cauzată de *E. chaffeensis* și, în Statele Unite, apare în statele din centru-sud și sud-est. Incidența poate fi mai mare de 414 cazuri la 100 000 de locuitori.

- *E. chaffeensis* sunt transmise de căpușa Lone Star (*A. americanum*), iar cerbul cu coadă albă este un rezervor gazdă major.
- Majoritatea pacienților sunt de sex masculin; vârsta medie de apariție este 53 de ani.
- *E. ewingii* cauzează o infecție asemănătoare, dar mai puțin severă ca cea produsă de *E. chaffeensis*.

## Manifestări clinice

Semnele și simptomele clinice nu sunt specifice și includ: febră (96%), cefalee (72%), mialgie (68%) și stare de rău (77%). Mai puțin frecvente sunt greața, vărsăturile, diareea, tusea, rash-ul și confuzia.

- Perioada medie de incubație este de 8 zile.
- Ehrlichioza monocitară umană poate fi severă: 62% dintre pacienți sunt spitalizați și aproximativ 3% decedează. Complicațiile severe sunt sindroame asemănătoare șocului toxic: detresă respiratorie, meningoencefalită, hemoragie și infecții fulminante.
- Leucopenia (61%), trombocitopenia (73%) și nivelurile serice ridicate ale transaminazelor hepatice (84%) sunt comune.

## Diagnostic

Deoarece ehrlichioza monocitară umană poate fi fatală, se impune tratamentul antibiotic empiric, bazat pe diagnosticul clinic. Pot fi efectuate testarea PCR înaintea inițierii tratamentului antibiotic sau serodiagnosticul retrospectiv pentru detectarea titrurilor crescute ale anticorpilor. Morulele sunt demonstrate în < 10% dintre frotiurile periferice.

## Tratament

Terapia cu doxiciclină (100 mg oral sau intravenos de două ori pe zi) sau tetraciclina (250-500 mg oral la 6 ore) este eficientă și trebuie continuată 3-5 zile după scăderea febrei.

## ■ ANAPLASMOZA GRANULOCITOTROPICĂ UMANĂ (AGU)

### Etiologie și epidemiologie

AGU este cauzată de *Anaplasma phagocytophilum* și, în SUA, apare în special în statele din nord-est și în partea superioară a teritoriilor de vest.

- Distribuția geografică a cazurilor este similară cu cea a bolii Lyme și a infecției cu *Babesia microti*, din cauza vectorului comun – căpușa *I. scapularis*.
- Anaplasmoza granulocitotropică umană are vârful de incidență în intervalul mai-iulie, dar boala poate apărea pe tot parcursul anului.

### Manifestări clinice

Ratele de seropozitivitate sunt înalte în regiunile endemice, astfel se pare că majoritatea indivizilor dezvoltă infecții subclinice.

- După o perioadă de incubație de 4-8 zile, pacientul prezintă febră (91% dintre cazuri), mialgie (77%), cefalee (77%) și stare de rău (94%).
- Complicațiile severe apar cel mai adesea la pacienții în vârstă și includ sindrom de detresă respiratorie acută, un sindrom asemănător șocului toxic și infecții oportuniste amenințătoare de viață.
- Examenle de laborator evidențiază trombocitopenie, leucopenie și creșterea nivelurilor serice ale transaminazelor.

### Diagnostic

Anaplasmoza granulocitotropică umană ar trebui luată în considerare la pacienții cu afecțiuni asemănătoare gripei în timpul sezoanelor de activitate a căpușelor *Ixodes* (din mai până în decembrie) și la pacienții cu boală Lyme severă, atipică.

- Examinarea frotiului sangvin poate evidenția morule în neutrofile în 20-75 % din infecții.



- Testarea PCR înainte de instituirea tratamentului antibiotic sau serodiagnosticul retrospectiv, care arată o creștere de patru ori a titrului anticorpilor confirmă diagnosticul.

### Tratament

Doxiciclina (100 mg p.o. x 2/zi) este eficientă, majoritatea pacienților prezentând diminuarea simptomelor în 24-48 de ore. Gravidele și copiii cu vârsta < 8 ani trebuie tratați cu rifampicină.

### ■ PROFILAXIE

Prevenția EMU și AGU necesită evitarea căpușelor în ariile endemice, utilizarea de haine de protecție și de insectifuge anticăpușe, căutarea atentă a căpușelor după expunere și îndepărtarea promptă a celor atașate.

## FEBRA Q

### Microbiologie

*Coxiella burnetii* – agentul etiologic al febrei Q – este un cocobacil intracelular de dimensiuni mici, pleiomorf, cu un perete celular Gram-negativ.

### Epidemiologie și patogenie

Febra Q este o zoonoză, larg răspândită pe glob. Sursele primare ale infecției umane sunt vitele, oile și caprele; multe alte animale pot fi vectori de transmitere sau rezervoare pentru *C. burnetii* la oameni.

- La mamiferele femele infectate, *C. burnetii* se localizează în uter și glandele mamare; infecția este reactivată în timpul sarcinii și concentrații înalte de *C. burnetii* sunt depistate în placentă. În momentul nașterii, *C. burnetii* este dispersată ca aerosoli și infecția urmează inhalării acestui microorganism.
- Persoanele cu risc pentru febra Q sunt reprezentate de lucrătorii din abatoare, veterinarii, fermierii sau alte persoane care intră în contact cu animalele infectate, în special cu animalele nou-născute sau cu produsele de concepție.
- În Statele Unite ale Americii, sunt diagnosticate 28-54 de cazuri pe an; în Australia, sunt descrise 30 de cazuri la un milion de persoane anual.

### Manifestări clinice

Prezentarea clinică specifică a febrei Q diferă în funcție de zona geografică (de exemplu, pneumonie în Noua Scoție și hepatită granulomatoasă în Marsilia); febra Q cronică implică aproape întotdeauna endocardita.

- *Febra Q acută*: după perioada de incubație de 3-30 de zile, pacienții pot prezenta un sindrom asemănător gripei, febră prelungită, pneumonie, hepatită, pericardită, miocardită, meningoencefalită și infecții în timpul sarcinii.
  - Simptomatologia este adesea nespecifică (de exemplu, febră, oboseală extremă, cefalee severă, frisoane, transpirații, greață, vărsături, diaree, tuse și, ocazional, rash).
  - Radiografia toracică poate evidenția opacități multiple rotunde la pacienții din zonele endemice, care sunt foarte sugestive pentru pneumonia din febra Q.
  - Numărul de leucocite este, în general, normal, dar este prezentă trombocitopenia. În timpul convalescenței, poate apărea o trombocitoză reactivă.
  - O stare de oboseală prelungită, însoțită de o constelație de simptome nespecifice (de exemplu, cefalee, mialgii, artralгии), poate urma după febra Q (sindromul de oboseală post-febra Q).

- **Febra Q cronică:** Pacienții cu endocardită determinată de *C. burnetii* au de obicei boală valvulară, imunosupresie sau insuficiență renală cronică anterioară.
  - Febra este de obicei absentă sau scăzută; pacienții pot avea simptome nespecifice timp de 1 an înainte de diagnostic.
  - Vegetațiile valvulare sunt detectate la doar 12 % din pacienți prin ecocardiografie transtoracică, dar rata detecției poate fi mai înaltă prin ecocardiografie transesofagiană. Vegetațiile în endocardita din febra Q cronică diferă de cele din endocardita bacteriană de alte etiologii, manifestându-se ca noduli endoteliali la nivelul valvelor.
  - Boala ar trebui suspectată la toți pacienții care au endocardită și culturi negative.
  - Deși *C. burnetii* poate fi izolată prin tehnica „shell-vial”, totuși, majoritatea laboratoarelor nu își permit să o izoleze curent, deoarece este considerată puternic infecțioasă. PCR poate fi utilizată pentru a amplifica ADN-ul *C. burnetii* din țesuturi sau probe bioptice, dar testele serologice sunt, totuși cel mai bun instrument de diagnostic. Imunofluorescența indirectă (IFA) este metoda de elecție pentru diagnostic.

**TRATAMENT****Febra Q**

- Febra Q acută se tratează cu doxiciclină (100 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile).
  - Chinolonele sunt, de asemenea, eficiente.
  - Când febra Q este diagnosticată la o femeie însărcinată, tratamentul cu trimetoprim-sulfametoxazol este recomandat pe durata sarcinii. Tratamentul febrei Q cronice este dificil și necesită monitorizare atentă.
- Tratamentul recomandat astăzi pentru febra Q cronică se face cu doxiciclină (100 mg în două prize) și hidroxiclorochină (200 mg în trei prize, cu menținerea unei concentrații plasmatice de 0,8-1,2 μg/mL) timp de 18 luni.
  - *In vitro*, hidroxiclorochina crește capacitatea bactericidă a doxiciclinei față de *C. burnetii*.
  - Trebuie determinată concentrația minimă inhibitorie (CMI) a doxiciclinei și monitorizate nivelurile serice ale doxiciclinei, ținta fiind un nivel seric al doxiciclinei/CMI  $\geq 1$ .
  - Pacienții tratați cu această schemă trebuie avertizați despre riscurile de fotosensibilitate și toxicitate retiniană.
  - Dacă schema cu asocierea dintre doxiciclină și hidroxiclorochină nu poate fi utilizată, ar trebui folosite cel puțin două medicamente active pe *C. burnetii*. Rifampicina (300 mg o dată pe zi), combinată cu doxiciclină (100 mg în două prize) sau ciprofloxacina (750 mg de două ori pe zi) au fost folosite cu succes.
  - Tratamentul trebuie administrat cel puțin 3 ani, cu întrerupere doar dacă anticorpul IgA de fază I au un titru  $\leq 1:50$  și dacă titrul IgG de fază I este  $\leq 1:200$ .

Pentru mai multe informații, vezi Walker D. H., Dumler J. S., Marrie T.: Rickettsial Diseases, cap. 174, p. 1407, în HPIM-18.



Cu dimensiuni cuprinse între 150 și 350 nm, micoplasmele sunt cele mai mici viețuitoare cunoscute. Datele secvenței genomului de la numeroasele specii de *Mycoplasma* au ajutat la definirea setului minim de gene necesar vieții celulare. Fără perete celular și limitate doar de membrana plasmatică, micoplasmele colonează suprafețele mucoase ale tracturilor respirator și urogenital.

### ■ MYCOPLASMA PNEUMONIAE

#### Epidemiologie

Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* apare pe tot mapamondul și fără un pattern sezonier. Deși pneumonia este modalitatea clasică de prezentare, infecțiile non-pneumonice sunt de 20 de ori mai frecvente.

- Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* este dobândită prin inhalare de aerosoli, perioada de incubație fiind de 2-4 săptămâni.
- Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* reprezintă aproximativ 23% dintre cazurile de pneumonie dobândită în comunitate la adulți.

#### Manifestări clinice

*Mycoplasma pneumoniae* este adesea grupată cu *Chlamydia pneumoniae* și *Legionella* sp. ca cea mai importantă cauză de pneumonie „atipică” dobândită în comunitate. Prezentarea clinică nu ajută la distingerea pneumoniei cu *Mycoplasma pneumoniae* de pneumonii de altă etiologie bacteriană.

- Infecția acută cu *Mycoplasma pneumoniae* se manifestă ca un sindrom respirator superior nespecific cu faringită, traheobronșită și/sau wheezing. Pneumonia apare la 3-13% dintre pacienții infectați. Cel mai frecvent simptom la prezentarea la medic este tusea neproductivă. Alte simptome obișnuite sunt: starea de rău, cefaleea, frisoanele și febra.
- La examenul clinic, aproximativ 80% dintre pacienți prezintă wheezing sau raluri.
- Simptomele se remit de obicei în 2-3 săptămâni, tratamentul antimicrobian adecvat scurtând semnificativ durata bolii.
- Rareori, infecția se agravează, determinând decesul pacientului.
- Manifestările extrapulmonare ale infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* sunt relativ rare și pot include: erupții cutanate (de exemplu, eritem multi-form major, rash), manifestări neurologice (de exemplu, encefalită, sindrom Guillain-Barré, encefalomielită demielinizantă acută), artrită septică (în special la pacienții cu hipogamaglobulinemie) și manifestări hematologice (de exemplu, anemie hemolitică, coagulopatii).

#### Diagnostic

Manifestările clinice, testele de laborator nemicrobiologice și radiografia toracică nu sunt utile în diferențierea pneumoniei cu *M. pneumoniae* de pneumonii de alte etiologii.

- Infecția acută cu *M. pneumoniae* poate fi diagnosticată prin analiza PCR a secrețiilor tractului respirator, 65-90% fiind sensibilă și 90-100% specifică.

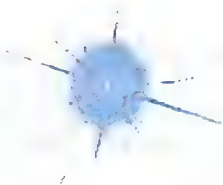
- Pentru diagnosticul de rutină nu se recomandă culturile cu *M. pneumoniae* (care necesită medii speciale) deoarece sensibilitatea este  $\leq 60\%$ , iar creșterea microorganismelor se face în câteva săptămâni.
- Testele serologice pentru anticorpii IgM și IgG anti-*M. pneumoniae* necesită examinarea a două mostre de ser, în fază acută și în convalescență, și de aceea sunt mai puțin utilizate în diagnosticul infecției acute. Mai mult decât atât, anticorpii IgM anti-*M. pneumoniae* pot persista până la un an după infecția acută.
- Măsurarea titrului aglutininelor la rece nu mai este recomandată deoarece rezultatele sunt nespecifice.

**TRATAMENT****Infecțiile cauzate de *M. pneumoniae***

- Opțiunile pentru tratamentul antibiotic includ: macrolide (azitromicină, 500 mg p.o. prima zi, urmat de 250 mg pentru patru zile), tetraciclină (doxiciclină, 100 mg p.o. x 2/zi, 10-14 zile) și fluorochinolone respiratorii (levofloxacina, 500-750 mg p.o. pe zi, 10-14 zile).
- Nu se recomandă ciprofloxacină și ofloxacină din cauza concentrației inhibitorii minime crescute în cazul *M. pneumoniae*.

**■ MYCOPLASME GENITALE**

Vezi Cap. 92.



Pentru mai multe informații, vezi Hardy R. D.: Infections Due to Mycoplasmas, cap. 175, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 107

### Infecțiile cu *Chlamydia*

**■ MICROBIOLOGIE**

- Chlamidiile sunt paraziți obligatoriu intracelulari care posedă atât ADN, cât și ARN (o trăsătură care le deosebește de virusuri) și au un perete celular similar cu cel al bacteriilor Gram-negative.
- Aceste microorganisme au un ciclu reproductiv complex și există în două forme:
  - Corpul elementar (forma infecțioasă) este adaptat pentru supraviețuire extracelulară, în timp ce corpul reticulat este adaptat pentru supraviețuire și multiplicare intracelulară.
  - După 18-24 de ore de la infectare, corpii reticulați se condensează și formează corpi elementari care sunt eliberați pentru a iniția infecția celulelor adiacente sau transmiterea la altă persoană.
- Speciile de *Chlamydia* care infectează oamenii: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* și *Chlamydia pneumoniae*.



- Testele de fixare a complementului (FC) și de imunoevaluare enzimatică care detectează lipozaharidele identifică chlamidiile doar până la nivelul genului.
- Testul de microimunofluorescență (MIF) poate diferenția cele trei specii.

## INFECȚIILE CU *C. TRACHOMATIS*

### ■ INFECȚIILE GENITALE, INCLUSIV LIMFOGRANULOMUL VENERIAN

Vezi Cap. 92.

### ■ TRAHOMUL ȘI CONJUNCTIVITA CU INCLUZII A ADULTULUI (CIA)

#### Etiologie

- Trahomul este o conjunctivită cronică asociată cu infecția cu *C. trachomatis*, serotipurile A, B, Ba și C. Se transmite prin contactul cu secrețiile oculare de la un pacient infectat, care pot fi transferate și de muște.
- *Conjunctivita cu incluzii a adultului* este o infecție oculară acută la adulții expuși secrețiilor genitale infectate și la copiii lor nou-născuți. Această infecție este cauzată de tulpini de *C. trachomatis* transmise sexual, de obicei serotipurile D până la K.

#### Epidemiologie

Trahomul este o cauză majoră de orbire care poate fi prevenită, aproximativ 6 milioane de pacienți fiind afectați. În ariile cu trahom hiperendemic din Africa de Nord, Africa subsahariană, Orientul Mijlociu și părți ale Asiei, prevalența este de aproximativ 100% la copiii mici. Reinfectia și infecția persistentă sunt frecvente.

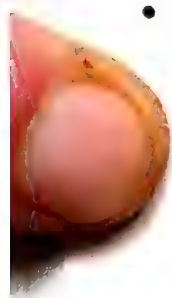
#### Manifestări clinice

Atât trahomul endemic, cât și conjunctivita cu incluzii a adultului se prezintă inițial ca o conjunctivită caracterizată prin foliculi limfoizi mici în conjunctivă, cu toate că trahomul începe de obicei insidios, înainte de vârsta de 2 ani.

- Pe măsură ce boala evoluează, corneea este afectată, prezentând infiltrate inflamatorii leucocitare și vascularizație superficială (formare de panus).
  - Cicatrizarea conjunctivală afectează în final pleoapele, determinându-le să se întoarcă spre interior, astfel încât genele internalizate abrazionează globul ocular (trichiază și entropion).
  - În cele din urmă, epiteliul corneean se poate ulceră, cu cicatrizare corneeană consecutivă și orbire.
  - Distrugerea celulelor caliciforme ale conjunctivei, a ductelor lacrimale și a glandelor lacrimale poate produce un sindrom de „ochi uscat” (xeroză), cu opacitate corneeană și ulcere corneene secundare, bacteriene.
- CIA este o conjunctivită foliculară unilaterală cu limfadenopatie preauriculară, similară cu cea întâlnită în conjunctivita acută cu adenovirus sau herpesvirus.
  - Inflamația corneeană apare sub forma unor opacități discrete, eroziuni epiteliale punctiforme și vascularizație corneeană superficială.
  - Dacă nu este tratată, boala poate persista 6 săptămâni până la 2 ani.

#### Diagnostic

Diagnosticul clinic al trahomului clasic poate fi realizat dacă sunt prezente două dintre următoarele semne: foliculi limfoizi pe conjunctiva palpebrală superioară, cicatrizare conjunctivală tipică, panus vascular sau foliculi ai limbului.



- Incluziile intracitoplasmatiche chlamidiene sunt prezente în 10 până la 60% dintre frotiurile conjunctivale colorate Giemsa la copiii cu inflamație severă.
- Cu toate acestea, testele de amplificare a acidului nucleic chlamydian sunt mai sensibile în detectarea infecției.

#### TRATAMENT Trahom/CIA

- Conjunctivita cu incluzii la adult răspunde bine la azitromicină (o singură doză de un gram p.o.) sau doxiciclină (100 mg p.o. în două prize zilnice, 7 zile). Tratarea simultană a tuturor contactilor sexuali ai pacientului este, de asemenea, necesară pentru a preveni reinfecția oculară și pentru a evita bolile genitale cauzate de infecția chlamydiană.

### INFECȚIILE CU *C. PSITTACI*

#### Etiologie și epidemiologie

Aproape orice specie aviară poate purta *C. psittaci*. Păsările psitacine (papa-galii, peruși) sunt cel mai frecvent infectate; infecțiile la om sunt rare și apar doar ca zoonoze.

- Expunerea este mai mare la proprietarii magazinelor de animale și la muncitorii din crescătoriile de păsări.
- Prezent în secrețiile nazale, excrețiile, țesuturile și penele păsărilor infectate, *C. psittaci* se transmite la om prin contactul direct cu o pasăre infectată sau pe cale respiratorie. Transmiterea de la persoană la persoană nu a fost nici-odată dovedită.
- Ca rezultat al obligativității carantinei pentru păsările importate și al măsurilor igienice veterinare, epidemiile și cazurile sporadice de psitacoză sunt astăzi rare, cu mai puțin de 50 de cazuri confirmate raportate în SUA în fiecare an.

#### Manifestări clinice

Manifestările clinice și evoluția psitacozei sunt extrem de variabile, de la forme asimptomatice sau ușoare, pneumonie atipică primară acută (care este fatală în 10% dintre cazurile netratate) și până la pneumonie cronică severă.

- După o perioadă de incubație de > 5 până la 19 zile, boala poate debuta brusc cu frisoane, febră, cefalee severă, hepatomegalie și/sau splenomegalie, și tulburări gastrointestinale.
- Complicațiile cardiace pot include endocardita și miocardita.

#### Diagnostic

Diagnosticul poate fi confirmat prin teste serologice.

- „Standardul de aur” este testul MIF.
- Un titru crescut de anticorpi > 1:16 sau de patru ori mai mare între faza acută și convalescență în serul pacienților cu sindroame clinice compatibile cu această infecție poate fi utilizat pentru diagnosticul psitacozei.

#### TRATAMENT Infecțiile cu *C. psittaci*

- Tetraciclina (250 mg p.o. x 4/zi pentru 3 săptămâni) este tratamentul de elecție.
- Eritromicina (500 mg p.o. x 4/zi) reprezintă un agent alternativ.



## Epidemiologie

*C. pneumoniae* este o cauză comună de boli respiratorii la om, în special la adulții tineri.

- Seroprevalența de 40-70% demonstrează că *C. pneumoniae* este larg răspândită pe tot globul. Seropozitivitatea este detectată în primul rând la copiii de vârstă școlară, apoi crește cu aproximativ 10% per decadă de vârstă.
- Rolul *C. pneumoniae* în boala aterosclerotică a fost mult timp discutată. Studiile de tratament pe scară largă au pus la îndoială rolul etiologic al acestui microorganism în această afecțiune.

## Manifestări clinice

Spectrul clinic al infecțiilor determinate de *C. pneumoniae* include faringite acute, sinuzite, bronșite și pneumonii.

- Pneumoniile cauzate de *C. pneumoniae* seamănă cu pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*. Pacientul are antecedente de infecții ale căilor respiratorii superioare cu febră, tuse neproductivă, semne minime la auscultația toracelui, mici infiltrații segmentare pe radiografia toracică și fără leucocitoză.
  - Infecția primară este mult mai severă ca reinfecția.
  - La bătrâni, pneumonia dată de *C. pneumoniae* poate fi severă.

## Diagnostic

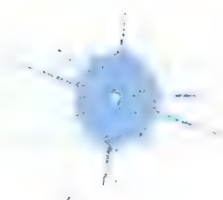
Diagnosticul infecției cu *C. pneumoniae* se bazează pe testele de serologie.

- Diagnosticul infecției acute cu *C. pneumoniae* necesită demonstrarea creșterii de patru ori a titrului anticorpilor între faza acută și convalescență în serul pacienților.
- Tehnicile pentru culturi celulare nu sunt accesibile de rutină. PCR pentru *C. pneumoniae* este disponibilă doar în scopuri de cercetare.

## TRATAMENT

### Infecțiile cu *C. pneumoniae*

- Eritromicină sau tetraciclină (2 g/zi, 10-14 zile)
- Alte macrolide (de exemplu, azitromicina) și unele fluorochinolone (de exemplu, levofloxacină și gatifloxacină) reprezintă agenți alternativi.



Pentru mai multe informații, vezi Gaydos C. A., Quinn T. C.: Chlamydial Infections, cap. 176, p. 1421, în HPIM-18.

## VIRUSURILE HERPES SIMPLEX

## ■ MICROBIOLOGIE ȘI PATOGENIE

Virusurile herpes simplex HSV-1 și HSV-2 sunt virusuri ADN liniare, dublu spiralate, iar secvențele omoloage se suprapun în proporție de aproximativ 50%. Expunerea la virus a suprafețelor mucoase sau a pielii lezate permite pătrunderea virusului și inițierea replicării în celulele epidermului și ale dermului înainte de infecția celulelor neuronale și dezvoltarea infecției latent în ganglioni.

- Reactivarea apare când expresia genei virale normale este reluată, cu reapariția virusului la nivelul mucoaselor.
- Atât imunitatea mediată umoral, cât și cea mediată celular (inclusiv imunitatea specifică de tip) sunt importante din punct de vedere clinic.

## ■ EPIDEMIOLOGIE

Infecția cu HSV-1 se produce mai frecvent și mai devreme decât infecția cu HSV-2. Peste 90% dintre adulți au anticorpi pentru HSV-1 din a cincea decadă de viață. Anticorpilor pentru HSV-2 nu sunt detectați, de obicei, înainte de adolescență și se corelează cu activitatea sexuală; aproximativ 15-20 % din populația SUA are anticorpi pentru HSV-2.

- Transmiterea HSV se poate face prin contact cu persoane cu leziuni ulcerative active sau cu pacienții fără manifestări clinice de infecție, pe ale căror suprafețe mucoase are loc replicarea virală.
- Reactivarea HSV este foarte frecventă: pacienții imunosupresați răspândesc virusul HSV-2 cu o frecvență de 25% din zile, cu 29% pentru episoadele de reactivare genitală cu durată < 6 ore.
- Rezervorul mare de purtători neidentificați și reactivarea asimptomatică frecventă a HSV-2 explică răspândirea continuă a HSV pe tot globul.

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Ambele subtipuri virale pot determina infecții genitale și oro-faciale, manifestările clinice nefiind diferențiabile între ele. Infecția genitală cu HSV-2 este de două ori mai susceptibilă la reactivare și este urmată de episoade recurente de 8-10 ori mai frecvent decât infecția genitală cu HSV-1. În schimb, infecția oro-labială cu HSV-1 este urmată de episoade recurente mai frecvent decât infecția oro-labială cu HSV-2. Perioada de incubație pentru infecția primară variază între 1 și 26 de zile (în medie, 6-8 zile).

## Infecțiile oro-faciale

- Infecția primară cu HSV-1 determină faringită, gingistomatită și febră, indispoziție, mialgii, imposibilitatea alimentării, iritabilitate și adenopatie cervicală, care pot dura până la 14 zile; apar leziuni ale palatului, ale gingiilor, ale limbii, ale buzelor, ale feței, ale faringelui posterior și/sau ale pilierilor amigdalieni.
- Reactivarea HSV din ganglionii trigeminali poate fi asociată cu excreția asimptomatică de virus în salivă, dezvoltarea de ulceratii ale mucoasei bucale sau ulceratii herpetice pe suprafața roșie a buzei sau pe tegumentul feței.



- Aproximativ 50-70% dintre pacienții seropozitivi care au suferit o intervenție de decompresie a rădăcinii nervului trigemen și 10-15% dintre cei care au avut o extracție dentară dezvoltă ulterior o infecție herpetică oro-labială, în medie la 3 zile după intervenție.
- Reactivarea HSV-1 sau a VZV în porțiunea mandibulară a nervului facial produce paralizie facială flască (paralizia lui Bell).
- Pacienții cu imunosupresie pot prezenta o infecție gravă care se poate extinde în profunzimea straturilor mucoase și cutanate, cauzând friabilitate, necroză, sângerare, durere severă și imposibilitatea alimentării cu solide și lichide.
- Pacienții cu dermatită atopică pot dezvolta și o infecție severă oro-facială cu HSV (eczemă herpetică), cu leziuni cutanate extinse și, ocazional, diseminare viscerală.
- Infecția cu HSV este un factor precipitant în aproximativ 75% dintre cazurile de eritem multiform.

### **Infecții genitale (vezi Chap. 92)**

Primul episod al herpesului genital primar se caracterizează prin febră, cefalee, stare de rău și mialgii. Simptomele predominante locale sunt: durerea, pruritul, disuria, scurgerile vaginale și uretrale, adenopatie inghinală ușoară și dureroasă.

- Pacienții care au avut anterior o infecție cu HSV-1 vor dezvolta forme mai ușoare de boală.
- Infecțiile reactivate sunt de obicei subclinice sau produc leziuni genitale sau uretrită cu disurie.
- Chiar fără un istoric de contacte sexuale anale, pot apărea leziuni perianale ca rezultat al instalării latenței în dermatomul sacrat, în urma unor infecții anterioare de tract genital.

### **Panarițiul herpetic**

Semnele și simptomele clinice ale panarițiului herpetic, infecția HSV a degetelor, constau într-un debut brusc, cu edem, eritem, durere și leziuni veziculare sau pustuloase la vârful degetului, greu de diferențiat de cele din infecțiile piogene bacteriene. Febra, limfadenita și limfadenopatia epitrochleară și axilară sunt frecvente.

### **Herpes gladiatorum**

Infecțiile HSV facilitate de traumatismele pielii, care survin în timpul luptelor, pot apărea aproape în orice zonă a organismului, dar afectează în mod frecvent toracele, urechile, fața și mâinile.

### **Infecțiile oculare**

Infecția oculară cu HSV este cea mai frecventă cauză a cecității corneene în Statele Unite.

- Cheratita HVS se manifestă printr-un debut brusc, cu durere, încetșarea vederii, chemozis, conjunctivită și leziuni dendritice ale corneei. Utilizarea corticoidilor locali poate exacerba simptomatologia. Recurențele sunt frecvente.
- Alte manifestări includ coriorretinita și retinita necrozantă acută.

### **Infecțiile sistemului nervos central și periferic**

Encefalita HVS reprezintă 10-20% din totalul cazurilor de encefalită virală acută sporadică din Statele Unite, 95% dintre aceste cazuri fiind cauzate de

HSV-1 (fie infecție primară, fie reactivată). Incidența acestor infecții este estimată la 2,3 cazuri la un milion de persoane pe an.

- Pacienții prezintă febră, semne și simptome neurologice de focar cu debut brusc, în special de lob temporal. În cazuri grave, pot fi găsite hematii în LCR, din cauza necrozei hemoragice.
- Având în vedere potențiala severitate a acestei boli, tratamentul antiviral trebuie început înaintea confirmării acestui diagnostic sau, dacă nu, se stabilește un diagnostic alternativ.
- Meningita HSV, care se asociază de obicei cu infecție genitală primară cu HSV, este o afecțiune acută limitată, ce se manifestă prin cefalee, febră ușoară, fotofobie și durează 2-7 zile.
  - Dintre cazurile de meningită aseptică, 3-15% sunt cauzate de HSV.
  - HSV este cea mai frecventă cauză a meningitei recurente limfocitare (meningita Mollaret).
- Disfuncția sistemului nervos vegetativ, asociată infecțiilor cu HSV și cu virusul varicelo-zosterian afectează în special regiunea sacrată, determinând pareze, parestezii ale feselor sau ale zonei perineale, retenție urinară, constipație și impotență la bărbați.
  - Simptomatologia se remite treptat în câteva zile, până la câteva săptămâni.
  - Rareori, după infecția HSV, pot apărea mielita transversă sau sindromul Guillain-Barré.

### Infecții viscerale

Infecțarea cu HSV a organelor viscerale apare, de obicei, în urma viremiei și este frecventă implicarea mai multor organe. Totuși, manifestările infecției cu HSV pot implica uneori numai esofagul, plămânul sau ficatul.

- În cazul esofagitei HSV, pacientul prezintă: odinofagie, disfagie, durere retrosternală, pierdere în greutate și multiple ulceratii ovale, pe un fond eritematos. Detectarea HSV este necesară pentru a face diagnosticul diferențial între esofagita HSV și alte forme de esofagită (de exemplu, esofagita cu *Candida*).
- Pneumonita HSV este rară, exceptând cazul pacienților cu imunosupresie severă, producându-se, de obicei, o pneumonie necrozantă de focar, care are o rată de mortalitate > 80%.
- Infecția cu HSV a ficatului apare în primul rând la pacienții imunocompetenți și se asociază cu febră, creștere bruscă a bilirubinei și a transaminazelor serice, și leucopenie (leucocite < 4 000/μL).

### Infecțiile neonatale HSV

Frecvența infecției viscerale și/sau SNC este cea mai înaltă la sugarii mai mici de 6 săptămâni infectați cu HIV; fără terapie, mortalitatea este de 65%.

- Infecția neonatală este frecvent dobândită perinatal prin contactul în timpul nașterii cu secrețiile genitale infectate.
- Mai mult de două treimi dintre infecțiile neonatale sunt cauzate de HSV-2. Riscul dezvoltării infecției HSV neonatale este de 10 ori mai mare pentru un sugar născut de o mamă care a dobândit recent HSV, comparativ cu alți sugari.

### ■ DIAGNOSTIC

Studiile microscopice, culturile cu virusuri, examenele serologice și PCR sunt utilizate pentru diagnosticul infecțiilor HSV.



- Indiferent de metoda de detecție, sensibilitatea este mai mare pentru leziunile veziculare ale mucoasei față de cele ulcerative, în principal față de boala recurentă, și la pacienții cu sistem imunitar compromise față de cei imunocompetenți.
- PCR este cea mai sensibilă metodă de detectare a HSV și trebuie utilizată oricând este posibil.
- Frotiul Tzanck (obținut din produsul de grataj de la baza leziunilor, colorat Giemsa) pentru detecția celulelor gigantice sau a incluziunilor intranucleare, caracteristic atât infecției cu *Herpesvirus*, cât și celei cu VZV, are o sensibilitate joasă; trebuie efectuat de un clinician cu multă experiență.
- Testele serologice pot fi folosite pentru a demonstra o expunere anterioară la HSV; nu este disponibilă nicio metodă IgM de încredere, care să definească infecția HSV acută.

## TRATAMENT Infecțiile cu virusul herpes simplex

- **Tabelul 108-1** cuprinde chimioterapia antivirală pentru infecția cu HSV.
  - Toți agenții antivirali aprobați pentru uz împotriva HSV inhibă ADN-polimeraza virală.
  - Acyclovirul poate cristaliza în parenchimul renal, determinând insuficiență renală tranzitorie; acest medicament se administrează lent într-o oră, pacientul fiind bine hidratat.
  - Tulpinile de HSV rezistente la acyclovir sunt rare, fiind identificate în primul rând la pacienții cu sistem imunitar afectat. În general, ele sunt rezistente și la valaciclovir și famciclovir, care au mecanisme de acțiune similare.

## ■ PREVENȚIE

Formele de contracepție de tip barieră (în special prezervativele) scad probabilitatea transmiterii infecției HSV, în special în timpul perioadelor de excreție virală asimptomatică. Terapia cronică antivirală zilnică folosind valaciclovir poate de asemenea să fie parțial eficientă în reducerea dobândirii HSV-2, în special la femeile susceptibile.

## INFECȚIILE CU VIRUSUL VARICELO-ZOSTERIAN

### ■ MICROBIOLOGIE ȘI PATOGENIE

Virusul varicelo-zosterian – virus ADN dublu catenar din familia *Herpesviridae* – are un ciclu patogenic similar HSV. Infecția primară este transmisă pe cale respiratorie, apoi urmează o replicare locală, cu producerea viremiei, susținută de natura leziunilor pielii în varicelă, care sunt răspândite pe toată suprafața sa; apoi, virusul poate infecta ganglionii rădăcinilor dorsale unde rămâne latent până la reactivare.

### ■ EPIDEMIOLOGIE ȘI MANIFESTĂRI CLINICE

VZV cauzează două afecțiuni distincte: infecția primară (varicela sau vârsatul de vânt) și infecția recurentă (herpes zoster sau zona zoster).

#### Varicela

Pacientul se prezintă la medic cu febră, stare generală de rău și erupție, caracterizată prin maculopapule, vezicule și cruste în diferite stadii de evoluție. Multe

**I. Infecții HSV cutaneomucoase**

**A. Infecții la pacienții imunosupresați**

1. *Episoade acute simptomatice inițiale sau recurente:* sunt eficiente acyclovir i.v. (5 mg/kgcorp la 8 ore) sau acyclovir oral (400 mg x 4/zi), famciclovir (500 mg în două sau trei prize) sau valacyclovir (500 mg x 2/zi). Durata tratamentului poate varia între 7 și 14 zile.
2. *Supresia reactivării bolii (genitală sau oro-labială):* acyclovir i.v. (5 mg/kg în trei prize) sau valacyclovir oral (500 mg în două prize) sau acyclovir (400-800 mg de 3-5 ori pe zi) previn recurențele în timpul perioadei de 30 zile după transplant. Supresia pe termen lung este deseori folosită pentru persoanele cu imunosupresie continuă. La primitorii de transplant de măduvă hematogenă sau rinichi, valacyclovirul oral (2 g/zi) este de asemenea eficient în reducerea infecției cu CMV. Valacyclovirul oral la o doză de 4 g/zi a fost asociat cu purpura trombotică trombocitopenică după folosirea prelungită la persoanele HIV-pozitive. La persoanele infectate cu HIV, acyclovirul oral (400-800 mg în două prize), valacyclovirul (500 mg în două prize) sau famciclovirul (500 mg în două prize) sunt eficiente în reducerea reactivărilor clinice și subclinice ale HSV-1 și HSV-2.

**B. Infecții la pacienții imunocompetenți**

**1. Herpes genital**

- a. *Primele episoade:* acyclovir oral (200 mg de 5 ori pe zi sau 400 mg în trei prize), valacyclovir (1 g în două prize) sau famciclovir (250 mg în două prize) timp de 7-14 zile sunt eficiente. Acyclovirul i.v. (5 mg/kgcorp în trei prize, 5 zile) este administrat în boala severă sau în caz de complicații neurologice, cum ar fi meningita aseptică.
- b. *Herpes genital simptomatic recurent:* cura scurtă (1-3 zile) este preferată datorită costului redus și a ușurinței în administrare. Acyclovir oral (800 mg în trei prize, 2 zile), valacyclovir (500 mg în două prize, 3 zile) sau famciclovir (750 sau 1000 mg în două prize, o zi, o doză unică de 1 500 mg sau 500 mg urmată de 250 mg la 12 ore, 3 zile) scurtează efectiv durata leziunilor. Alte opțiuni includ acyclovir oral (200 mg de 5 ori pe zi), valacyclovir (500 mg în două prize) și famciclovir (125 mg în două prize, 5 zile).
- c. *Supresia herpesului genital recurent:* acyclovir oral (400-800 mg capsule în trei sau patru prize) sau valacyclovir (500 mg zilnic) sunt eficiente. Pacienții cu > 9 episoade pe an ar trebui să primească valacyclovir oral (1 g zilnic sau 500 mg în două prize) sau famciclovir (250 mg sau 500 mg în două prize).

**2. Infecții HSV oro-labiale**

- a. *Primul episod:* acyclovir oral (200 mg) este administrat de 4 sau 5 ori pe zi; poate fi folosită o suspensie orală cu acyclovir (600 mg/m<sup>2</sup> în patru prize). Famciclovir oral (250 mg în două prize) sau valacyclovir (1 g în două prize) au fost folosite clinic.
- b. *Episoade recurente:* dacă este administrată la debutul prodromului, o doză unică de 1 g reduce eficient durerea și grăbește vindecarea. Schemele includ famciclovir oral (o doză unică de 1 500 mg sau 750 mg în două prize, o zi) sau valacyclovir (o doză unică de 2 g sau 2 g în două prize, o zi). Autoterapia cu 6 administrări zilnice de penciclovir cremă grăbește efectiv vindecarea leziunilor HSV oro-labiale. Acyclovirul cremă grăbește, de asemenea, vindecarea.

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 108-1 CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ PENTRU INFECȚIA HSV**  
(CONTINUARE)

**I. Infecții HSV cutaneomucoase (Continuare)**

- c. *Supresia reactivării HSV oro-labial*: dacă este început înainte de expunere și continuat pe perioada expunerii (de obicei 5-10 zile), acyclovirul oral (400 mg în două prize) previne reactivarea infecției oro-labiale cu HSV asociată cu expunerea severă la soare.
3. *Profilaxia chirurgicală a infecției orale sau genitale HSV*: câteva proceduri chirurgicale, cum ar fi laserterapie pentru resurfacing cutanat, decompresia rădăcinii nervului trigeminal și chirurgia discurilor lombare, au fost asociate cu reactivarea HSV. Acyclovir i.v. (3-5 mg/kg în trei prize) sau acyclovir oral (800 mg în două prize), valacyclovir (500 mg în două prize) sau famciclovir (250 mg în două prize) au redus efectiv reactivarea. Terapia ar trebui inițiată cu 48 de ore înainte de chirurgie și continuată 3-7 zile.
4. *Panarițitul herpetic*: acyclovir oral (200 mg) este administrat de 5 ori pe zi, 7-10 zile (ca alternativă: 400 mg în trei prize).
5. *Rectita HSV*: acyclovir oral (400 mg de 5 ori pe zi) este folositor în scurta durată a infecției. La pacienții imunosupresați sau la cei cu infecție severă, acyclovir i.v. (5 mg/kg în trei prize) poate fi folositor.
6. *Infecțiile herpetice oculare*: în cheratita acută, trifluorotimidina topică, vidarabina, idoxuridina, acyclovirul, penciclovirul și interferonul au beneficiu clinic. Debridarea poate fi necesară. Steroizii topici pot înrăutăți boala.

**II. Infecții SNC cu HSV**

- A. *Encefalita HSV*: acyclovir i.v. (10 mg/kg în trei prize; 30 mg/kgcorp pe zi) este administrat 10 zile sau până când ADN HSV nu mai este detectat în LCR.
- B. *Meningita HSV aseptică*: nu există studii despre chimioterapia sistemică antivirală. Dacă se administrează tratament, ar trebui folosit acyclovir i.v. (15-30 mg/kgcorp pe zi).
- C. *Radiculopatia autonomă*: nu sunt disponibile studii. Majoritatea autorităților recomandă acyclovir i.v.

**III. Infecțiile neonatale HSV**: este administrat acyclovir oral (60 mg/kgcorp pe zi, împărțit în 3 doze). Durata recomandată de tratament este 21 de zile. Ar trebui realizată monitorizarea pentru recurențe, iar unii specialiști recomandă supresie continuă cu acyclovir oral suspensie pentru 3-4 luni.

**IV. Infecțiile HSV viscerale**

- A. *Esofagita HSV*: acyclovir i.v. (15 mg/kgcorp pe zi). La unii pacienți cu forme ușoare de imunosupresie, este eficientă terapia orală cu valacyclovir sau famciclovir.
- B. *Pneumonia HSV*: nu există studii controlate. Ar trebui luat în considerare acyclovir i.v. (15 mg/kgcorp pe zi).

**V. Infecții HSV diseminate**: nu există studii controlate. Ar trebui încercat acyclovir i.v. (5 mg/kgcorp în trei prize). Este nevoie de ajustarea dozelor în insuficiența renală. Nu există dovezi clare că terapia va scădea riscul de deces.

**VI. Eritemul multiform asociat cu HSV**: observații rare sugerează că acyclovirul oral (400 mg în două sau trei prize) sau valacyclovirul (500 mg în două prize) vor suprima eritemul multiform.

**VII. Infecții cauzate de HSV rezistent la acyclovir**: ar trebui administrat foscarnet i.v. (40 mg/kg la 8 ore) până când leziunile se vindecă. Durata optimă a terapiei și utilitatea continuării sale pentru suprimarea leziunilor sunt neclare. Unii pacienți pot beneficia de aplicații cutanate de trifluorotimidină sau cidofovir gel 5%.

din ele sunt mici și au o bază eritematoasă cu un diametru de 5-10 mm. Noi vezicule apar în valuri succesive, timp de 2-4 zile. Severitatea lor variază de la individ la individ, dar pacienții vârstnici prezintă de obicei forme mai grave de boală.

- La bolnavii imunocompetenți boala este benignă și durează 3-5 zile. Spre deosebire de aceștia, pacienții imunodeprimați au leziuni mai numeroase (adesea cu o bază hemoragică), care se vindecă într-un timp mai îndelungat și prezintă un risc crescut de a face complicații viscerale, care sunt fatale în 15% din cazuri.
- Perioada de incubație în varicelă este între 10 și 21 de zile, dar de obicei durează între 14 și 17 zile. Indicele de contagiozitate secundară, la membrii receptivi din cadrul aceleiași familii, este de 70-90%. Bolnavii transmit infecția cu 48 de ore înainte de apariția erupției veziculare și până în momentul când toate veziculele au format cruste.
- Virusul este foarte contagios, cu o rată de transmitere de cel puțin 90% printre persoanele susceptibile. Copiii între 5 și 9 ani sunt cei mai afectați, ei reprezentând 50% din toate cazurile; vaccinarea VZV a modificat semnificativ epidemiologia infecției și a scăzut semnificativ incidența anuală a varicelei.
- Complicațiile varicelei includ: suprainfecția bacteriană cutanată, afectarea SNC, pneumonie, miocardită și afectare hepatică.
  - Suprainfecția bacteriană a leziunilor tegumentare este produsă de obicei cu *Streptococcus pyogenes* sau *Staphylococcus aureus*.
  - Afectarea SNC, manifestată de obicei ca ataxie cerebelară acută și iritație meningeală, care apar la aproximativ 21 de zile de la debutul erupției, are o evoluție benignă. De asemenea, pot apărea meningită aseptică, encefalită, mielită transversă, sindrom Guillain-Barré sau sindrom Reye (care impune evitarea administrării aspirinei la copii). În afară de terapia de susținere, nu există terapie specifică în cazul infecției cu VZV.
  - Pneumonia variceloasă este cea mai serioasă complicație a varicelei, apărând mai frecvent la adulți (peste 20% dintre cazuri) decât la copii. De regulă, apare la 3-5 zile de la debutul bolii cu tahipnee, tuse, dispnee, febră, cianoză, durere de tip pleuritic și hemoptizie. Pe radiografie se pun în evidență infiltrate nodulare și pneumonie interstițială. Rezoluția pneumoniei este paralelă cu cea a erupției tegumentare.

## Herpes zoster

Herpesul sau „zona” zoster reprezintă o consecință a reactivării virusului latent, cantonat în ganglionii rădăcinilor dorsale și se caracterizează printr-o erupție veziculară unilaterală, delimitată în cadrul unui dermatom, adesea asociată cu durere severă.

- Durerea delimitată în cadrul dermatomului precede leziunile cu 48-72 de ore, dermatoamele de la T3 la L3 fiind cel mai frecvent implicate.
- Durata totală a bolii este, în general, de 7-10 zile; totuși, vindecarea totală a tegumentului se face în 2-4 săptămâni.
- În SUA se înregistrează anual aproximativ 1,2 milioane de cazuri, incidența fiind mai mare la persoanele cu vârsta  $\geq 60$  de ani.
- Pacienții cu herpes zoster pot transmite infecția la indivizii seronegativi, care vor prezenta varicelă.
- Complicațiile includ: zoster oftalmic (care poate cauza orbire), sindrom Ramsay Hunt (caracterizat prin durere și vezicule la nivelul canalului auditiv extern, pierderea simțului gustativ în două treimi anterioare ale limbii și paralizie facială ipsilaterală) și nevralgie postherpetică (durere persistentă câteva luni după rezoluția manifestărilor cutanate).



- Pacienții cu sistemul imunitar compromis – în special cei cu boală Hodgkin și cu limfoame non-hodgkiniene – prezintă cel mai mare risc de herpes zoster sever și boală evolutivă. La aproximativ 40% dintre acești pacienți, se produce o diseminare cutanată și prezintă risc crescut pentru alte complicații (pneumonie, meningoencefalită, hepatită).

## ■ DIAGNOSTIC

Confirmarea cu certitudine a diagnosticului este posibilă numai prin izolarea virusului din culturi celulare, detectarea VZV prin mijloace moleculare (PCR, studierea celulelor tegumentare de la baza leziunilor prin imunofluorescență) sau serologice (seroconversie sau creșterea de patru ori sau mai mult a titrului de anticorpi în serul din convalescență, în raport cu cel din faza acută).

## TRATAMENT

### Infecția cu virusul varicelo-zosterian

- *Varicela*: tratamentul antiviral este eficient dacă se începe administrarea lui în maximum 24 de ore de la apariția simptomelor.
  - La copiii < 12 ani, se recomandă tratamentul cu acyclovir, în doze de 20 mg/kgcorp la fiecare 6 ore.
  - La adolescenți și adulți, se recomandă acyclovir (800 mg p.o., de 5 ori/zi), vancyclovir (1 g p.o. în trei prize pe zi) sau farmaciclovir (250 mg p.o. în trei prize).
  - O igienă adecvată, îngrijirea atentă a tegumentelor și medicamente antipruriginoase sunt importante pentru ameliorarea simptomelor și prevenirea suprainfecției bacteriene a leziunilor cutanate.
- Pentru *herpes zoster*: leziunile se vindecă mai rapid cu tratament antiviral.
  - Se recomandă acyclovir (800 mg de 5 ori pe zi, timp de 7-10 zile), famciclovir (500 mg p.o. de 3 ori pe zi, timp de 7-10 zile) sau valacyclovir (1 g p.o. de 3 ori pe zi, timp de 7-10 zile).
  - Un studiu recent a arătat rezoluția de două ori mai rapidă a nevralgiei postherpetice la pacienții tratați cu famciclovir.
- *Infecția cu VZV la pacienții imunodeprimați sever*: acești pacienți ar trebui tratați cu acyclovir, cel puțin la debut (10 mg/kgcorp la 8 ore, timp de 7 zile), atât pentru varicelă, cât și pentru herpesul zoster, pentru a reduce riscul complicațiilor viscerale, dar acest tratament nu influențează vindecarea leziunilor tegumentare sau durerea.
  - Pacienții imunocompromiși cu risc scăzut, terapia orală cu valacyclovir sau famciclovir pare benefică.
  - Dacă este posibil, concomitent administrării de acyclovir trebuie redus tratamentul imunosupresiv.
- *Zona oftalmică*: se recomandă tratament antiviral, analgezice în cazul durerii severe, precum și examinarea promptă de către un oftalmolog.
- *Nevralgia postherpetică*: medicamente ca gabapentin, plasturi cu lidocaină, amitriptilina și flufenazina ameliorează durerea și pot fi administrate concomitent cu analgezicele de rutină. Prednisonul (administrat concomitent cu terapia antivirală în doză de 60 mg/zi în prima săptămână de boală, apoi se scade doza cu 50% pe săptămână în următoarele 2 săptămâni), ameliorează semnificativ calitatea vieții prin efect analgezic și reîntoarcerea la activitățile uzuale; tratamentul cu prednison este adecvat doar pentru persoanele în vârstă, relativ sănătoase, care prezintă durere moderată sau severă.

## ■ PROFILAXIE

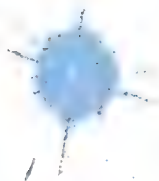
Sunt disponibile trei metode de prevenție a infecțiilor VZV.

- **Imunizarea activă:** pentru toți copiii și pentru adulții seronegativi pentru VZV se recomandă două doze de vaccin anti-varicelă viu atenuat. Vaccinul este și sigur, și eficient. Indiferent de statusul imunologic, pacienții cu vârstă peste 60 de ani trebuie să primească un vaccin cu de 18 ori conținutul viral din vaccinul anti-varicelă; vaccinul antizosterian reduce frecvența zonei zoster și severitatea nevralgiei postherpetice.
- **Imunizarea pasivă:** imunoglobulinele varicelo-zosteriene (VZIg) se pot administra la persoanele susceptibile de infecție cu VZV în maximum 96 de ore de la o expunere semnificativă, dacă au risc mare de a dezvolta complicații ale varicelei (de exemplu, pacienți imunocompromiși, gravide, prematuri, nou-născuți ale căror mame au avut debutul varicelei în decursul a 5 zile înainte sau 48 ore după naștere).
- **Terapia antivirală:** la 7 zile după o expunerea intensă, poate fi administrată ca profilaxie persoanelor cu risc înalt, neeligibile pentru vaccin sau care sunt la peste 96 ore după contactul direct. Această abordare scade semnificativ severitatea bolii.

## HERPESVIRUSURILE UMANE (HHV) TIPURILE 6, 7 ȘI 8

- HHV-6 produce exantem subitum (roseola infantum, o boală febrilă a copilului însoțită de erupție) și 20-30% dintre cazurile de convulsii febrile fără erupție din copilărie.
  - În grupele de vârstă mai mari, HHV-6 a fost asociat cu sindroame mononucleozice, encefalite virale și (la pacienți imunocompromiși) pneumonie, hepatită cu celule gigantice și boală diseminată.
  - Peste 80% dintre adulți sunt seropozitivi pentru HHV-6.
- HHV-7 este dobândit frecvent în copilărie; infecția se manifestă în mod tipic cu febră și convulsii. Virusul este prezent în salivă.
- Infecția cu HHV-8 la copiii sănătoși se manifestă cu febră și erupție; la pacienții imunocompromiși, infecția primară se caracterizează prin febră, splenomegalie, pancitopenie și sarcom Kaposi cu debut brusc.
  - HHV-8 se asociază cu sarcomul Kaposi, limfoamele cavităților la pacienții cu SIDA și boala Castleman multicentrică.
  - Spre deosebire de alte infecții cu herpesvirusuri, infecția cu HHV-8 este mult mai frecventă în anumite zone (de exemplu, Africa centrală și sudică) față de altele (America de Nord, Asia, nordul Europei).
  - Virusul se transmite pe cale sexuală, dar și prin salivă, organe transplantate și injectarea i.v. de droguri.

Pentru mai multe informații, vezi Baden L. R., Dolin R.: Antiviral Chemotherapy, Excluding Antiretroviral Drugs, cap. 178, p. 1442; Corey L.: Herpes Simplex Virus Infections, cap. 179, p. 1453; Whitley R. J.: Varicella-Zoster Virus Infections, cap. 180, p. 1462; Hirsch M. S.: Cytomegalovirus and Human Herpesvirus Types 6, 7, and 8, cap. 182, p. 1471, în HPIM-18





## Infecțiile cu citomegalovirus și virusul Epstein-Barr



### ■ CITOMEGALOVIRUSUL (CMV)

#### Microbiologie

CMV este un membru al grupului de herpesvirusuri, conține ADN dublu spiralat și face ca celulele infectate să fie de două până la patru ori mai mari decât celulele din jur. Celulele citomegalice conțin o incluziune intranucleară, care este plasată excentric și înconjurată de un halou clar, cu aspect de „ochi de bufniță”.

#### Epidemiologie

CMV este răspândit în toată lumea. Infecțiile perinatale și în timpul primei copilării sunt frecvente. Aproximativ 1% dintre nou-născuții din Statele Unite sunt infectați cu CMV.

- Virusul este prezent în lapte, salivă, fecale și urină.
- Transmiterea CMV necesită un contact intim repetat sau prelungit spre deosebire de contactul întâmplător. În perioada de adolescență târzie și cea de adult tânăr, CMV este adesea transmis pe cale sexuală; virusul a fost identificat în spermă și secrețiile cervicale.
- Infecția latentă cu CMV persistă probabil întreaga viață. Totuși, destul de frecvent apare sindromul de reactivare a CMV, odată cu compromiterea imunității mediate celular (de exemplu, la primitorii de transplant sau la pacienții infectați cu HIV).

#### Patogenie

Infecția primară cu CMV este adesea asociată cu un răspuns puternic al limfocitelor T. Caracteristica acestor infecții este apariția limfocitelor atipice în sângele periferic; aceste celule sunt în marea majoritate limfocite T activate, CD8.

- Infecția latentă apare în mai multe tipuri de celule și în diverse organe. Stimularea antigenică cronică în caz de imunosupresie (de exemplu, în cazul transplantului de organe) și anumite medicamente imunosupresive favorizează reactivarea CMV latent.
- Infecția cu CMV crește riscul de infecție cu germeni oportuniști prin determinarea hiporesponsivității limfocitelor T.

#### Manifestări clinice

Cea mai frecventă manifestare clinică este mononucleoza CMV la gazda normală, dar boala poate fi mult mai gravă la pacienții imunocompromiși (inclusiv nou-născuți).

#### Infecția congenitală cu CMV

Boala incluziunilor citomegalice se dezvoltă la aproximativ 5% dintre feții infectați în cazul infecțiilor primare maternale în timpul sarcinii.

- Cele mai frecvente manifestări clinice sunt peteșiile, hepatosplenomegalia și icterul (60-80% dintre cazuri); microcefalia, cu sau fără calcificări cerebrale, încetinirea dezvoltării intrauterine și prematuritatea și corioretinita apar mai rar.

- Modificarea constantelor de laborator include: creșterea transaminazelor hepatice, trombocitopenie, hiperbilirubinemie conjugată, hemoliză și o creștere a nivelului proteinelor în LCR.
- Rata mortalității este de 20-30% la sugarii cu boală severă; cei care supraviețuiesc prezintă deficiențe intelectuale sau auditive în următorii ani.

### **Infecția perinatală cu CMV**

Nou-născutul se poate infecta cu CMV la naștere, prin trecerea prin canalul pelvigenital infectat, sau prin contact postnatal cu laptele matern infectat sau cu alte secreții. Cu toate că majoritatea copiilor infectați sunt asimptomatici, poate apărea o boală similară cu infecția congenitală cu CMV, dar mai puțin gravă.

### **Mononucleoza CMV**

Durata bolii este de 2-6 săptămâni; simptomele includ: febră înaltă, astenie marcată și stare generală alterată, mialgii, cefalee și splenomegalie; spre deosebire de mononucleoza cauzată de virusul Epstein-Barr, faringita exsudativă și limfadenopatia cervicală sunt rare.

- Modificările caracteristice ale probelor de laborator constau în: limfocitoză relativă în sângele periferic, cu peste 10% limfocite atipice; creșterea transaminazelor serice și deficiențe imunologice (de exemplu, prezența crioglobulinelor, a factorului reumatoid sau a aglutininelor la rece).
- Perioada de incubație este de 20-60 de zile.
- Cei mai mulți bolnavi se vindecă fără sechele, dar astenia postinfecție virală poate persista mai multe luni.

### **Infecția CMV la gazdele imunocompromise**

CMV pare a fi cel mai frecvent și important agent patogen viral care determină complicații post-transplant de organe, cu o perioadă de risc maxim între 1 și 4 luni după transplant. De asemenea, un risc crescut de infecție severă cu CMV au și pacienții infectați cu HIV când numărul lor de celule T CD4+ în sângele periferic scade sub 50-100/μL.

- Infecția primară cu CMV (inclusiv reinfecția cu o tulpină nouă, de la un donator) este mult mai probabilă decât reactivarea infecției, care determină o formă severă de boală cu încărcătură virală înaltă.
  - Deși frecventă, reactivarea infecției este mai puțin semnificativă clinic decât infecția primară.
  - Organul transplantat este deosebit de vulnerabil ca țintă pentru infecția cu CMV; de exemplu, există tendința ca transplantul de plămân să fie urmat de o pneumonie CMV.
  - Riscul de boală gravă este redus de profilaxia antivirală sau de tratamentul profilactic.
- Pacientul se prezintă inițial cu febră prelungită, stare generală de rău, anorexie, astenie fizică, transpirații nocturne și artralгии sau mialgii, dar poate avea în final afectare multiorganică.
  - Tahipneea, hipoxia, tusea neproductivă semnalează implicarea respiratorie. Examenul radiologic al plămânului pune în evidență adesea infiltrate interstițiale sau reticulonodulare bilaterale.
  - Afectarea gastrointestinală a CMV include frecvent hepatita și formarea de ulcerații.
  - Encefalita CMV, în special la pacienții infectați cu HIV, se poate prezenta ca o demență progresivă sau o ventriculoencefalită, caracterizată prin disfuncții de nervi cranieni, dezorientare și letargie.
  - Retinita CMV este o cauză importantă de cecitate la bolnavii imunocompromiși, mai ales la cei cu SIDA în stadiu avansat.



## Diagnostic

Diagnosticul infecției cu CMV necesită izolarea virusului sau detectarea antigenelor lui sau a ADN-ului din probe adecvate coroborate cu un sindrom clinic compatibil. Imunofluorescența pentru antigenele CMV (pp65), PCR, culturile de virus și serologia sunt toate mijloace de detectare a CMV.

### TRATAMENT Infecția cu citomegalovirus

- Utilizarea la transplant, pentru primitorii seronegativi, numai a organelor provenite de la donatori seronegativi reduce riscul infecției primare post-transplant.
- Ganciclovirul (5 mg/kgcorp x 2/zi în zilele 14-21, urmat de 5 mg/kgcorp i.v. pe zi) sau valganciclovirul (promedicamentul biodisponibil oral pentru ganciclovir; 900 mg p.o. x 2/zi în zilele 14-21, urmat de 900 mg/kgcorp i.v. pe zi) determină o rată de răspuns de 70-90% la bolnavii infectați cu HIV care asociază retinită sau colită CMV.
  - În infecțiile severe, ganciclovirul este adeseori combinat cu imunoglobulina CMV.
  - Neutropenia este o reacție adversă la tratamentul cu ganciclovir, necesitând administrarea de factori de stimulare a coloniilor.
  - Tratamentul profilactic sau supresiv poate fi eficient la primitorii de transplant de organe cu risc crescut (de exemplu, la cei seropozitivi pentru CMV înainte de transplant sau la cei la care apar culturi CMV pozitive posttransplant.
  - La pacienții la care tratamentul se prelungește peste 3 luni, apare frecvent rezistența la ganciclovir, legată de obicei de mutațiile în gena *UL97* a CMV.
  - Pentru retinita CMV, ganciclovirul poate fi administrat și sub forma unui implant intraocular, care îl eliberează lent, dar boala celuilalt ochi și cea diseminată nu sunt influențate.
- Foscarnetul (180 mg/kgcorp divizate în 2-3 doze, timp de 2 săptămâni, urmat de 90-120 mg i.v. pe zi) inhibă ADN-polimeraza virală și este eficient împotriva majorității tulpinilor de CMV rezistente la ganciclovir. Principalele efecte adverse sunt tulburările electrolitice și disfuncția renală.
- Cidofovirul (5 mg/kgcorp i.v. săptămânal timp de două săptămâni, urmate de un tratament de întreținere cu 3-5 mg/kg la fiecare două săptămâni) este un analog nucleotidic activ pe CMV; poate cauza nefrotoxicitate severă prin injurie a tubilor proximali renali; totuși, acest efect advers poate fi atenuat prin hidratare salină și administrare de probenecid.
- Globulinele CMV imune sau hiperimune reduc riscul de infecție CMV la primitorii de transplant renal seronegativi și previn infecția CMV congenitală la nou-născuții femeilor care au suferit de infecție primară cu CMV în timpul sarcinii.

## ■ VIRUSUL EPSTEIN-BARR (EBV)

### Epidemiologie

Virusul EBV este un virus ADN din familia Herpesviridae, care infectează mai mult de 90% dintre adulți.

- Mononucleoza infecțioasă (MI) este o boală a adultului tânăr și este mai comună în zonele cu standarde de igienă înalte; EBV tinde să infecteze copiii cu vârste fragede în zonele lumii cu standarde scăzute de igienă.

- EBV este răspândit prin contact cu secreții orale (de exemplu, prin transfer de salivă în timpul sărutului) și este excretat în secrețiile orofaringiene de > 90% dintre persoanele seropozitive asimptomatice.

### Patogenie

Virusul EBV infectează epiteliul orofaringelui și glandele salivare, precum și celulele B în criptele amigdaline, înainte de o perioadă de viremie.

- Se produce activarea policlonală a celulelor B, iar celulele B cu memorie formează rezervorul de EBV. Celulele T reactive proliferază; până la 40% dintre celulele T CD8+ sunt direcționate împotriva antigenelor EBV în timpul infecției acute.
- Imunitatea celulară este mult mai importantă decât imunitatea umorală în controlul infecției cu EBV. Dacă imunitatea mediată de celulele T este compromisă, celulele B infectate cu EBV pot începe să prolifereze – una dintre multiplele etape ale procesului de transformare neoplazică.

### Manifestări clinice

Natura bolii depinde de vârsta și statusul imunologic al pacientului; majoritatea infecțiilor cu EBV apărute la copiii mici sunt fie asimptomatice, fie se prezintă ca o faringită ușoară. La adolescenți și adulți, se prezintă ca sindrom mononucleozic, iar pacienții cu sistem imunitar compromis pot dezvolta boală limfoproliferativă.

- În MI, un prodrom cu astenie, stare de rău general și mialgie poate dura 1-2 săptămâni înainte de debutul febrei, al faringitei exsudative și al limfadenopatiei cu ganglioni sensibili, mobili, simetrici; splenomegalia este mai frecventă în timpul săptămânilor a doua și a treia.
  - Perioada de incubație a MI este în jur de 4-6 săptămâni.
  - Majoritatea pacienților tratați cu ampicilină prezintă rash care nu reprezintă o alergie adevărată la penicilină.
  - Cei mai mulți pacienți prezintă simptome timp de 2-4 luni, dar starea de rău general și dificultățile de concentrare pot persista mai multe luni. Cu toate acestea, EBV nu reprezintă o cauză a sindromului de oboseală cronică.
  - Limfocitoza apare în timpul săptămânilor 2-3 de boală cu mai mult de 10% limfocite atipice (limfocite mari care prezintă citoplasmă abundentă și vacuole); funcția hepatică alterată este frecventă
  - Complicațiile includ: afectarea sistemului nervos central (de exemplu, meningită, encefalită), anemie hemolitică autoimună Coombs pozitivă, ruptură splenică și obstrucția căilor respiratorii superioare din cauza hipertrofiei țesutului limfoid.
- Boala limfoproliferativă – infiltrația ganglionilor limfatici și a mai multor organe prin proliferarea celulelor B infectate cu EBV – a fost descrisă la pacienții cu imunitate celulară deficientă (de exemplu, pacienți cu SIDA, imunodeficiență combinată severă și cei care primesc medicație imunosupresivă). Pacienții prezintă febră și limfadenopatie sau simptome GI.
- Leucoplakia păroasă orală – leziuni reliefate, neregulate, albe, la nivelul limbii, care conțin ADN EBV – este o manifestare timpurie a infecției cu HIV la adult.
- EBV este asociat cu o serie de malignități: limfom Burkitt (aproximativ 90% dintre cazurile din Africa și 15% dintre cazurile din SUA), carcinomul anaplastic nazofaringian în zonele sudice ale Chinei, boala Hodgkin (în special cu tipul cu celularitate mixtă) și limfomul SNC (în special legat de infecția cu HIV).



**TABELUL 109-1** TRĂSĂTURI SEROLOGICE ALE BOLILOR ASOCIATE CU EBV

Afecțiune	Heterofili	Rezultate la testul indicat				
		Anti-VCA		Anti-EA		Anti-EBNA
		IgM	IgG	EA-D	EA-R	
Mononucleoză infecțioasă acută	+	+	++	+	-	-
Convalescență	±	-	+	-	±	+
Infecție în antecedente	-	-	+	-	-	+
Reactivare cu imunodeficiență	-	-	++	+	+	±
Limfomul Burkitt	-	-	+++	±	++	+
Carcinomul nazofaringian	-	-	+++	++	±	+

*Abrevieri:* EA, antigen timpuriu; EA-D, anticorpi împotriva antigenului timpuriu în modele difuze în nucleul și citoplasma celulelor infectate; EA-R, anticorpi împotriva antigenului timpuriu restricționat în citoplasmă; EBNA, antigen nuclear Epstein-Barr; VCA, antigenul capsidului viral.

*Sursa:* adaptat după Okano M et al: *Clin Microbiol Rev* 1:300, 1988.

### Diagnostic

Testele serologice sunt cele mai importante pentru diagnosticul mononucleozei infecțioase. PCR poate fi utilă în monitorizarea nivelurilor sangvine ale ADN EBV la pacienții cu boală limfoproliferativă.

- Anticorpul heterofil (Tabel 109-1) reprezintă baza celei mai rapide testări, care evaluează capacitatea serului de a aglutina eritrocitele de oaie, cal sau vacă după absorbția cu rinichi de porc de Guineea.
  - Anticorpul heterofil pot persista mai mult de 1 an.
  - Testul monospot pentru anticorpul heterofil este 75% sensibil și în jur de 90% specific în comparație cu serologia specifică EBV.
  - Acești anticorpi nu sunt de obicei detectabili la copiii cu vârsta sub 5 ani și la vârstnici.
- Testarea anticorpilor specifici anti-EBV (Tabel 109-1) este folosită pentru pacienții care nu prezintă anticorpi heterofili și pentru pacienții cu infecții atipice. Apar anticorpi anti-antigen capsidic viral în serul a mai mult de 90% dintre pacienți, cu titruri crescute de IgM doar în primele 2-3 luni de boală.
- Anticorpul anti-EBNA sunt depistați la 3-6 săptămâni după debutul simptomelor și persistă pe parcursul vieții pacientului.

### TRATAMENT

#### Infecția cu virusul Epstein-Barr

- Tratamentul pentru mononucleoza infecțioasă se bazează pe măsuri de susținere, incluzând odihnă și analgezice.
  - Activitatea fizică excesivă în timpul primei luni trebuie evitată, pentru a reduce posibilitatea rupturii splenice. Dacă se produce ruptura splenică, este necesară splenectomia.

- Terapia glucocorticoidă este indicată în unele complicații ale MI, de exemplu, pentru prevenirea obstrucției căilor respiratorii superioare sau pentru anemia hemolitică autoimună.
- Tratamentul antiviral (de exemplu, cu acyclovir) nu a avut un impact clinic semnificativ asupra MI, dar s-a dovedit eficient pentru tratamentul leucoplakiei păroase orale.
- Tratamentul sindroamelor limfoproliferative EBV post-transplant trebuie îndreptat spre reducerea imunosupresiei, deși au fost folosite și alte tratamente, dar cu eficacitate variabilă – de exemplu, cu IFN  $\alpha$ , anticorpi împotriva CD20 (rituximab) sau injectarea de limfocite de la un donator.

Pentru mai multe informații, vezi Baden L. R., Dolin R.: Antiviral Chemotherapy, Excluding Antiretroviral drugs, cap. 178, p. 1442; Cohen J. I.: Epstein-Barr Virus Infections, Including Infectious Mononucleosis, cap. 181, p. 1467; și Hirsch M. S.: Cytomegalovirus and Human Herpes virus Types 6, 7, and 8, cap. 182, p. 1471, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 110

### Gripa și alte infecții virale respiratorii

#### GRIPA

##### Microbiologie și patogenie

Virusurile gripale A, B și C sunt virusuri ARN care fac parte din familia Orthomyxoviridae care diferă prin antigenele proteice ale nucleoproteinelor (NP) și ale matricei (M). Virusurile gripale A și B sunt agenți patogeni umani majori și sunt similare din punct de vedere morfologic; infecția gripală cu virus B este mai puțin severă față de cea cauzată de virusul A, iar virusul gripal C produce o infecție subclinică.

- Virusurile gripale A sunt subtipate pe baza antigenelor hemaglutininice (H) și neuraminidazice (N) de suprafață.
  - Virusul se atașează de receptorii celulari de acid sialic via hemaglutinină. Neuraminidazele degradează receptorii și joacă un rol în eliberarea virusului din celula infectată, după ce a avut loc replicarea.
  - Anticorpii orientați împotriva antigenelor H reprezintă principalii determinanți ai imunității față de virusul gripal, în timp ce anticorpii anti-neuraminidazici limitează difuzarea virusului și contribuie la limitarea infecției.
- Gripa se transmite prin picăturile aerosolizate respiratorii de la un bolnav de gripă în fază acută și posibil prin contact direct cu un bolnav de gripă sau contact cu obiecte de folosință comună. Eliminarea virusului se oprește, de obicei, după 2-5 zile de la debutul bolii.



## Epidemiologie

Epidemiile de gripă apar în fiecare an, dar extinderea și gravitatea sunt diferite. Epidemiile apar aproape exclusiv în cursul lunilor de iarnă, în zonele cu climat temperat, dar, în zona tropicală, pot apărea în orice anotimp. Epidemiile de gripă apar brusc, ating un vârf după 2-3 săptămâni, durează în general 2-3 luni și apoi dispar la fel de brusc.

- Pandemiile globale (cea mai recentă s-a produs în anul 2009, agentul etiologic fiind virusul A/H1N1) apar, prin definiție, în multiple locații, au o rată înaltă de atac (10-20% din populația generală), se extind dincolo de pattern-urile sezoniere normale și sunt cauzate în parte de tendința antigenelor H și N de a suferi periodic variații antigenice.
  - Variațiile antigenice majore (limitate la virusurile gripale de tip A) sunt numite *mutații antigenice* și se asociază cu pandemiile. Variațiile minore sunt denumite *deviații antigenice*.
  - Tulpina gripei aviare A/H5N1, detectată pentru prima oară în anul 1997, nu a determinat o pandemie, deoarece nu s-a produs transmiterea eficientă de la persoană la persoană; infecția a fost legată de contactul direct cu carnea de pui infectată.
- Genomul segmentat al virusurilor gripale A și B permite rearanjarea tulpinilor între diferite specii animale. Pandemia cu virus A/H1N1 din 2009-2010 reprezintă o rearanjare cvadruplă între virusurile gripale porcine, aviare și umane.
- Îmbolnăvirile interpandemice de gripă sunt asociate cu costuri economice care depășesc 87 de miliarde de dolari în SUA. Factorii de risc cei mai importanți pentru formele grave de gripă sunt: bolile cardiopulmonare cronice și vârsta înaintată.

## Manifestări clinice

Gripa are un spectru larg de manifestări clinice, variind de la o formă ușoară asemănătoare răcelii comune până la boală gravă cu stare de prostrare, cu semne și simptome respiratorii relativ reduse. Clasic, debutul este brusc, cu cefalee, febră, frisoane, mialgii și stare general de rău, asociate simptomelor respiratorii (de exemplu, tuse, dureri în gât).

- Febra scade de obicei în 2-3 zile, dar simptomele respiratorii, însoțite de jenă substernală, pot dura  $\geq 7$  zile. Starea de slăbiciune și oboseală postgripală poate persista chiar câteva săptămâni, în special la pacienții vârstnici.
- Complicațiile gripei (pneumonia și manifestările extrapulmonare) sunt mai frecvente la gravide, pacienți cu vârsta  $> 64$  de ani și la cei cu boli cronice (de exemplu, boli cardiopulmonare, diabet zaharat, boli renale, hemoglobinopatii sau imunosupresie).
  - *Pneumonia*: pneumonia gripală primară este cea mai rară, dar cea mai severă complicație pneumonică, afectând mai frecvent pacienții cu stenoză mitrală și femeile gravide. Pacienții prezintă boală pulmonară progresivă și titruri înalte ale virusului în secrețiile respiratorii.
    - *Pneumonia bacteriană secundară* este cauzată de obicei de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sau *Haemophilus influenzae* și se caracterizează prin reapariția febrei și a simptomelor respiratorii după o perioadă de ameliorare de 2-3 zile după gripa acută.
    - Cea mai frecventă complicație pneumonică ce apare în cursul epidemiilor de gripă este pneumonia mixtă virală sau bacteriană.
  - Complicațiile extrapulmonare ale infecției gripale sunt: sindromul Reye, miozita, rabdomioliza, mioglobinuria și afecțiuni ale sistemului nervos central (de exemplu, encefalita, mielita, sindromul Guillain-Barré).

- Sindromul Reye este o complicație gravă care apare la copii și care se asociază cu gripa produsă de virusul B (mai rară în infecția cu virus A), infecția cu virusul varicelo-zosterian și tratamentul cu aspirină pentru o infecție virală anterioară.

### Exame de laborator

De obicei, diagnosticul de laborator se bazează pe un test rapid care detectează antigenele virale în exsudatul faringian, în celulele nazofaringiene obținute prin lavaj sau în spută. Aceste teste sunt relativ specifice, dar cu sensibilitate variabilă.

- PCR revers-transcriptaza în mostrele respiratorii este mult mai sensibilă și specifică pentru detectarea gripei. Se pot efectua și culturi virale, rezultatul pozitiv obținându-se în 48-72 de ore.
- Metodele serologice de diagnostic impun necesitatea comparării titrurilor anticorpilor serici din faza acută cu cele din faza de convalescență și sunt utile doar pentru analiza retrospectivă a cazului.

### TRATAMENT Gripa

- Vezi [Tabelul 10-1](#) pentru tratamentul specific al infecțiilor gripale.
  - Agenții antivirali au fost testați pe indivizi sănătoși care prezintă gripă necomplicată, dar nu și în tratamentul sau profilaxia complicațiilor asociate cu gripa.
  - Dacă tratamentul este început în primele 2 zile de la debutul bolii cu virus susceptibil, inhibitorii de neuraminidază (oseltamivir sau zanamivir) și agenții de adamantan (amantadină și rimantadină) reduc durata semnelor și a simptomelor cu 1-1,5 zile și, respectiv, 50%.
  - Inhibitorii de neuraminidază cu administrare i.v. (peramivir și zanamivir) au fost administrați în studii clinice, dar pot fi accesați prin procedurile de aplicare ale FDA's Emergency Investigational New Drug (E-IND).
  - Zanamivirul poate exacerba bronhospasmul la pacienții astmatici, în timp ce oseltamivirul a fost asociat cu greață și vărsături (reacții a căror incidență poate fi scăzută dacă medicamentul este administrat cu alimente) și cu reacții secundare neuropsihice la copii.
  - Amantadina produce efecte secundare ușoare la nivelul sistemului nervos central (de exemplu, nervozitate, anxietate, insomnie, tulburări de concentrare) la aproximativ 5-10% dintre pacienți; rimantadina are efecte secundare mult mai rare asupra sistemului nervos central.
- În cazurile necomplicate de gripă la pacienții cu risc scăzut de complicații, se folosește mai degrabă tratament simptomatic decât terapie antivirală.

### Profilaxie

Vaccinarea antigripală anuală fie cu vaccin inactivat, fie cu vaccin viu atenuat reprezintă principala măsură de sănătate publică pentru prevenirea gripei.

- Tulpinile pentru vaccinuri sunt furnizate de virusurile gripale A și B care au circulat în sezonul gripal precedent și despre care se presupune că vor circula și în sezonul următor.
  - Pentru vaccinurile inactivate, se așteaptă o protecție de 50-80% dacă virusul din compoziția vaccinului și virusurile circulante sunt strâns înrudite.



**TABELUL 110-1** MEDICAMENTELE ANTIVIRALE PENTRU TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA GRIPEI

Medicament antiviral	Grupă de vârstă (ani)		
	Copii (≤12 ani)	13-64	≥65
<b>Oseltamivir</b>			
Tratament, gripa A și B	Vârsta 1-12 ani, doza variază în funcție de greutate <sup>a</sup>	75 mg p.o. x 2/zi	75 mg p.o. x 2/zi
Profilaxie, gripa A și B	Vârsta 1-12 ani, doza variază în funcție de greutate <sup>b</sup>	75 mg p.o. x 2/zi	75 mg p.o. x 2/zi
<b>Zanamivir</b>			
Tratament, gripa A și B	Vârsta 7-12 ani, 10 mg x 2/zi, inhalare	10 mg x 2/zi, inhalare	10 mg x 2/zi, inhalare
Profilaxie, gripa A și B	Vârsta 5-12 ani, 10 mg/zi, inhalare	10 mg/zi, inhalare	10 mg/zi, inhalare
<b>Amantadină<sup>c</sup></b>			
Tratament, gripa A	Vârsta 1-9 ani, 5 mg/kg divizat în două doze, maximum 150 mg/zi	Vârsta ≥ 10 ani, 100 mg x 2/zi p.o.	≤ 100 mg/zi
Profilaxie, gripa A	Vârsta 1-9 ani, 5 mg/kg divizat în două doze, maximum 150 mg/zi	Vârsta ≥ 10 ani, 100 mg x 2/zi p.o.	≤ 100 mg/zi
<b>Rimantadină<sup>c</sup></b>			
Tratament, gripa A	Nu este aprobat	100 mg x 2/zi p.o.	100-200 mg/zi
Profilaxie, gripa A	Vârsta 1-9 ani, 5 mg/kg corp divizat în două doze, maximum 150 mg/zi	Vârsta ≥ 10 ani, 100 mg x 2/zi p.o.	100-200 mg/zi

<sup>a</sup> < 15 kg: 30 mg x 2/zi; > 15-23 kg: 45 mg x 2/zi; > 23-40 kg: 60 mg x 2/zi; > 40 kg: 75 mg x 2/zi. Pentru sugari, vezi [www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm).

<sup>b</sup> < 15 kg: 30 mg/zi; > 15-23 kg: 45 mg/zi; > 23-40 kg: 60 mg/zi; > 40 kg: 75 mg/zi. Pentru sugari, vezi [www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm).

<sup>c</sup> Amantadina și rimantadina nu se recomandă în prezent (2009-2010) din cauza rezistenței răspândite a virusurilor gripale A. Utilizarea lor poate fi reevaluată dacă se restabilește susceptibilitatea virală.

- Vaccinarea antigripală este recomandată fiecărei persoane cu vârsta > 6 luni.
- Chimioprofilaxia antigripală (vezi Tabelul 110-1 pentru scheme de tratament) este rezervată doar pentru persoanele cu risc crescut de complicații care au avut un contact strâns cu un bolnav de gripă. Poate fi administrată simultan cu vaccinarea cu virus atenuat, dar nu cu virus viu.

#### ALTE INFECȚII VIRALE RESPIRATORII COMUNE

Infecțiile virale respiratorii acute reprezintă mai mult de jumătate dintre îmbolnăvirile acute; adulții prezintă 3-4 îmbolnăviri pe an. În general, tabloul

clinic pentru infecțiile virale este nespecific, astfel că nu permite un diagnostic etiologic și de aceea bolile infecțioase sunt grupate în mod tipic în sindroame clinice (de exemplu, „răceala comună”, faringita, traheita, pneumonia). În cadrul acestui capitol, vor fi prezentate infecțiile virale cauzate de șase grupuri importante de virusuri; vezi **Tabelul 110-2** pentru o privire de ansamblu și **Cap. 64** pentru informații suplimentare despre infecțiile virale respiratorii.

## ■ RINOVIRUSURILE

### Microbiologie

Rinovirusurile sunt virusuri neanvelopate și cu un genom de ARN monocatenar, din familia Picornaviridae, care sunt împreună cauza majoră a „răcelii comune” (până la 50% dintre cazuri).

### Epidemiologie

Răspândirea bolii se realizează prin contact direct cu secrețiile infectante, mai ales cu picăturile respiratorii.

### Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 1-2 zile, pacientul prezintă rinoree și strănut, asociate cu congestie nazală și durere de gât, care durează 4 până la 9 zile. Febra și alte simptome sistemice sunt rare.

- Boala gravă, incluzând pneumonia fatală, este rară, dar a fost descrisă la pacienții cu sistemul imunitar compromis, în special la primitorii unui transplant de măduvă hematogenă.

### Diagnostic

De obicei, nu este necesar un diagnostic etiologic, având în vedere că boala este în general ușoară și autolimitantă; se pot efectua PCR și culturi tisulare.

### Tratament

Tratamentul se limitează la ameliorarea simptomelor (de exemplu, antihistaminice, decongestive nazale).

## ■ CORONAVIRUSURILE

### Microbiologie

Coronavirusurile sunt virusuri pleomorfe, cu ARN monocatenar.

### Epidemiologie și manifestări clinice

Coronavirusurile determină adeseori o răceală comună (fiind responsabile de 10% până la 35% dintre cazuri) cu simptome asemănătoare celor cauzate de rinovirusuri).

- În comparație cu rinovirusurile, perioada de incubație pentru coronavirusuri este ușor mai lungă (3 zile), iar durata bolii este puțin mai scurtă (6-7 zile).
- În perioada 2002-2003, a fost descris un sindrom respirator acut sever asociat coronavirusului (SARS) la > 8 000 de cazuri în 28 de țări (90% dintre cazuri fiind înregistrate în China și Hong Kong), cu o rată a deceselor de aproximativ 9,5%; în perioada 2005-2009, nu au fost raportate cazuri.
  - SARS are o perioadă de incubație de 2-7 zile, după care pacientul prezintă febră, stare de rău, cefalee, mialgii și apoi, în 1-2 zile, tuse neproductivă și dispnee.



**TABELUL 110-2 AFECȚIUNI ASOCIATE CU VIRUSURILE RESPIRATORII**

Virus	Frecvența sindroamelor respiratorii		
	Cel mai frecvent	Ocazional	Rar
Rinovirusurile	Răceală comună	Exacerbări ale bronșitei cronice și ale astmului bronșic	Pneumonie la copii
Coronavirusurile <sup>a</sup>	Răceală comună	Exacerbări ale bronșitei cronice și ale astmului bronșic	Pneumonie și bronșiolită
Virusul sincițial respirator uman	Pneumonie și bronșiolită la copiii mici	Răceală comună la adulți	Pneumonie la vârstnici și la pacienții imunosupresați
Virusurile paragripale	Laringită și afectare a tractului respirator inferior la copiii mici	Răceală comună și faringită	Traheobronșită la adulți, afectare a tractului respirator inferior la pacienții imunosupresați
Adenovirusurile	Răceală comună și faringită la copii	Epidemii de boală respiratorie acută la recruții militari <sup>b</sup>	Pneumonie la copii, afectare a tractului respirator inferior și boală diseminată la pacienții imunosupresați
Virusurile gripale A	Gripă <sup>c</sup>	Pneumonie și mortalitate ridicată la pacienții cu risc crescut	Pneumonie la persoanele sănătoase
Virusurile gripale B	Gripă <sup>c</sup>	Rinită sau doar faringită	Pneumonie
Enterovirusurile	Boală febrilă acută nediferențiată <sup>d</sup>	Rinită sau doar faringită	Pneumonie
Virusurile herpes simplex	Gingivostomatită la copii, faringo-amigdalită la adulți	Traheită și pneumonie la pacienții imunocompromiși	Infecție diseminată la pacienții imunosupresați
Metapneumovirusurile umane	Afectare a tractului respirator superior și inferior la copii	Afectare a tractului respirator superior la adulți	Pneumonie la vârstnici și pacienții imunosupresați

<sup>a</sup> Coronavirusul asociat cu SARS (SARS-CoV) a produs epidemii de pneumonie din noiembrie 2002 în iulie 2003 (vezi textul).

<sup>b</sup> Serotipurile 4 și 7.

<sup>c</sup> Febră, tuse, mialgie, stare generală de rău.

<sup>d</sup> Poate avea sau nu o componentă respiratorie.

- În cazuri severe, funcția pulmonară se poate înrăutăți în timpul celei de-a doua săptămâni de boală și progresează către sindrom de detresă respiratorie (ARDS), acompaniat de disfuncție multiorganică.

### Diagnostic

Diagnosticul de laborator al răcelilor induse de coronavirusuri este rareori necesar, dar virusul poate fi detectat în specimene clinice prin ELISA, imunofluorescență sau RT-PCR pentru ARN-ul viral.

- Coronavirusul asociat cu SARS (SARS-CoV) poate fi detectat prin reacția de polimerizare în lanț a revers-transcriptazei (RT-PCR) sau culturi din mostre obținute din tractul respirator și ser, la debutul bolii, și din urină și scaun mai târziu.
- Anomaliile de laborator din SARS includ limfopenie, la aproximativ 50% dintre cazuri, care afectează în principat celulele CD4+.

### TRATAMENT

#### Infecțiile cu coronavirusuri

- Pentru răceala comună, nu este necesară altă terapie decât cea pentru ameliorarea simptomelor.
- Pentru SARS, tratamentul de susținere agresiv este cel mai important. Nu există o terapie specifică eficientă pentru SARS (de exemplu, ribavirină, glucocorticoizi).

## ■ VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR UMAN

### Microbiologie

Virusul sincițial respirator uman (HRSV) este un virus cu anvelopă, cu ARN monocatenar, membru al familiei Paramixoviridae.

### Epidemiologie

Cu o rată de atac de aproximativ 100% printre indivizii susceptibili, HRSV este principalul agent patogen al căilor respiratorii la copiii mici (în special la cei cu vârsta între 2 și 3 luni) și reprezintă cauza majoră a afecțiunilor căilor respiratorii inferioare la sugari.

- Infecția cu HRSV este cauza a 20-25% dintre cazurile internate de pneumonie la copiii mici și a 75% dintre cazurile de bronșiolită la aceste grupe de vârstă.
- HRSV se transmite prin contact direct cu mâna sau cu obiectele unei persoane contaminate. Răspândirea virusului se face și pe cale aeriană, prin particule aeriene mai mari. Perioada de incubație a bolii este de aproximativ 4-6 zile.

### Manifestări clinice

La sugari, în 20% până la 40% dintre cazuri, există o afectare a căilor respiratorii inferioare, incluzând pneumonia, bronșiolita și traheobronșita. La acest grup de vârstă, boala debutează frecvent cu rinoree, febră cu grad scăzut de tuse și wheezing.

- La adulți, simptomele frecvente ale infecției cu HRSV sunt acelea ale unei răceli banale, dar HRSV poate determina afecțiuni febrile ale căilor respiratorii inferioare, inclusiv pneumonii severe la vârstnici sau la pacienții cu imunosupresie. Rata deceselor în cazurile de pneumonie cu HRSV este 20-80% la pacienții care au suportat un transplant.



## Diagnostic

Diagnosticul viral rapid este disponibil prin tehnici de imunofluorescență, ELISA sau RT-PCR din lavajele nazofaringiene, aspirate și, mai puțin satisfăcător, din exsudatele nazofaringiene.

### TRATAMENT Infecțiile cu virusul sincițial respirator uman

- Tratamentul infecțiilor de tract respirator superior și mijlociu cu HRSV este îndreptat în principal către ameliorarea simptomelor.
- În cazul infecțiilor căilor respiratorii inferioare, intubația și ventilația asistată devin necesare.
  - Aerosolii de ribavirină au demonstrat un efect modest la sugarii cu pneumonie cu HRSV gravă, dar eficacitatea ribavirinei în pneumonia HRSV la copiii mai mari și adulți, inclusiv la cei cu imunosupresie, nu a fost stabilită.
  - Administrarea imunoglobulinelor i.v. standard (IVIg), a imunoglobulinelor cu un titru înalt de anticorpi împotriva HRSV(RSVIg) sau anticorpi monoclonali IgG împotriva HRSV (RSVIg) sau a anticorpilor IgG monoclonali anti-HRSV (palivizumab) nu a avut beneficiu în tratarea pneumoniei HRSV.

## Profilaxie

Administrarea lunară de palivizumab a fost aprobată ca profilaxie împotriva HRSV la copiii cu vârsta sub doi ani cu displazie bronhopulmonară, boală de cord cianogenă sau la prematuri. În amplasamentele în care există o rată crescută a infecțiilor, cum ar fi saloanele de pediatrie, utilizarea unor metode de protejare a contactului direct între personae poate fi de folos în limitarea răspândirii virusului.

## ■ METAPNEUMOVIRUSUL UMAN

### Microbiologie

Metapneumovirusul uman (HMPV) este un virus pleiomorf, cu ARN monocatenar atribuit familiei Paramixoviridae.

### Epidemiologie

Infecțiile cu HMPV reprezintă 1-5% dintre infecțiile de tract respirator superior și 2-4% dintre bolile respiratorii acute la adulți în ambulator.

### Manifestări clinice

Manifestările clinice asociate cu HMPV sunt similare celor din infecția cu HRSV.

## Diagnostic

HMPV poate fi detectat în aspiratele nazale și secrețiile respiratorii prin imunofluorescență, PCR sau prin creștere pe țesuturi de cultură V.

### Tratament

Tratamentul pentru infecțiile cu HMPV este în principal suportiv și simptomatic.

## ■ VIRUSUL PARAGRIPAL

### Microbiologie și epidemiologie

Virusurile paragripale prezintă anvelopă, conțin un genom de ARN monocatenar, aparțin familiei Paramixoviridae și sunt pe locul doi, după HRSV, în

ierarhia agenților cauzali ai afecțiunilor căilor respiratorii inferioare la copii mici; de asemenea, sunt cea mai frecventă cauză de crup (laringotraheobronșită).

### **Manifestări clinice**

La copiii mai mari și la adulți, infecțiile cu virus paragripal sunt mai ușoare, dar o formă mai severă, mai prelungită și chiar fatală de infecție cu virus paragripal a fost semnalată la copii cu imunosupresie severă, inclusiv la primitorii de transplant.

### **Diagnostic**

Culturile de țesuturi, testarea rapidă prin teste de imunofluorescență sau ELISA (aceste două teste par să fie mai puțin sensibile) sau PCR în secrețiile tractului respirator, exsudat faringian sau celule nazofaringiene obținute prin lavaj pot detecta virusul.

### **Tratament**

Tratamentul pentru afecțiunile tractului respirator superior este simptomatic. Cazurile ușoare de crup se tratează prin inhalatii cu aer umed.

- În cazul crupului cu instalarea detresei respiratorii acute, se administrează intermitent epinefrină racemică și glucocorticoizi.
- Unele studii susțin utilizarea ribavirinei, în special la pacienții cu imunosupresie, dar utilitatea ei clinică este încă neclară.

## **■ ADENOVIRUSURILE**

### **Microbiologie și epidemiologie**

Adenovirusurile sunt virusuri cu ADN dublu-catenar, răspunzătoare de aproximativ 10% dintre infecțiile respiratorii acute la copii, reprezentând mai puțin de 2% dintre afecțiunile respiratorii la adulții civili. Anumite serotipuri de adenovirus sunt prezente în epidemii de afecțiuni respiratorii acute la militarii în termen. Transmiterea infecției cu adenovirus are loc în special primăvara prin inhalarea aerosolilor conținând virusul, prin inocularea conjunctivală a virusului și, probabil, pe cale fecal-orală.

### **Manifestări clinice**

La copii, adenovirusurile determină o infecție acută a căilor respiratorii superioare și inferioare, ca și febra faringoconjunctivală (un sindrom febril caracterizat prin conjunctivită bilaterală, durere faringiană și adenopatie cervicală, în mod tipic produs de serotipurile 3 și 7).

- La adulți, adenovirusurile tipurile 4 și 7 determină o boală respiratorie acută caracterizată de o puternică durere faringiană, febră în cea de-a doua sau a treia zi de boală, tuse, catar respirator și limfadenopatie regională. Examenul fizic evidențiază edem faringian și creșterea în volum a amigdalelor, cu puțin sau fără exsudat.
- Adenovirusurile sunt răspunzătoare și de apariția unor boli în afara tractului respirator, cum sunt boala diareică, cistita hemoragică și keratoconjunctivita. La primitorii de organe solide, infecția cu adenovirus poate implica organul transplantat, dar poate disemina și la alte organe.

### **Diagnostic**

Diagnosticul de certitudine în infecția cu adenovirus se pune pe baza culturilor de laborator sau prin identificarea rapidă a virusului (prin imunofluorescență sau ELISA) în aspiratul nazofaringian, secrețiile conjunctivale sau respiratorii, urină și fecale. Sunt, de asemenea, disponibile teste PCR.



În infecțiile cu adenovirusuri, singurul tratament existent este cel simptomatic. Ribavirina și cidofovirul au activitate *in vitro* împotriva unor adenovirusuri și de aceea sunt folosite ocazional în infecția diseminată cu adenovirus, dar nu sunt disponibile date ale eficienței care să provină din studii controlate.

Pentru mai multe informații, vezi Baden L. R., Dolin R.: Antiviral Chemotherapy, Excluding Antiretroviral Drugs, cap. 178, p. 1442; Dolin R.: Common Viral Respiratory Infections, cap. 186, p. 1485; și Dolin R.: Influenza, cap. 187, p. 1493, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 111

## Rujeola, rubeola, parotidita epidemică și infecțiile cu parvovirusuri

### ■ RUJEOLA (POJARUL)

#### Definiție și microbiologie

Pojarul (rujeola) este o boală cu grad ridicat de contagiozitate, care debutează cu un prodrom cu febră, tuse, coriză și conjunctivită, urmat de o erupție maculopapulară generalizată. Este cauzată de un virus ARN monocatenar, cu polaritate negativă, nesegmentat, care face parte din genul *Morbillivirus*, familia *Paramyxoviridae*.

#### Epidemiologie

Omul este singura gazdă naturală pentru virusul rujeolic; sugarii nevaccinați care și-au pierdut anticorpii materni reprezintă cea mai mare parte a persoanelor susceptibile. Totuși, datorită creșterii ariei de acoperire vaccinală, distribuția pe vârste a bolii se deplasează în sus: în SUA, adolescenții și adulții sunt grupele de vârstă care se pot îmbolnăvi cel mai probabil de rujeolă.

- Administrarea de rutină a vaccinului antirujeolic a redus mult mortalitatea generală cauzată de rujeolă; în anul 2008, au fost înregistrate aproximativ 164 000 de decese.
- Pacienții sunt contagioși începând cu una sau două zile înaintea apariției simptomelor și câteva zile după apariția erupției. Virusul rujeolic este transmis prin picături respiratorii, la distanță scurtă. Rata atacurilor secundare la contactii susceptibili este > 90%.

#### Manifestări clinice

La aproximativ 10 zile de la infectarea cu virusul rujeolic, pacientul prezintă febră și stare generală alterată, urmate de tuse, coriză și conjunctivită; erupția caracteristică apare după 14 zile de la infectare.

- Erupția caracteristică eritematoasă nepruriginoasă, maculo-papulară a rujeolei începe pe linia de inserție a părului și în spatele urechilor, se extinde în jos către trunchi și membre, tinzând să includă palmele și tălpile, iar adesea, devine confluentă. Cam în a patra zi, erupția începe să dispară, în ordinea în care a apărut.

- Petele Koplik sunt patognomonice pentru rujeolă și apar ca niște pete alb-albăstrii cu diametrul de aproximativ un milimetru, pe un fond eritematos. Sunt localizate în mod specific pe mucoasa bucală, cu aproximativ două zile înainte de apariția erupției și descresc după instalarea acesteia.
- La pacienții cu imunitate celulară alterată, erupția poate lipsi, aceștia având o rată fatalitate-caz mai înaltă decât cei cu imunitate intactă.
- Complicațiile rujeolei includ: pneumonia cu celule gigantice, infecția bacteriană secundară a tractului respirator (de exemplu, otita medie, bronhopneumonia) și afecțiuni SNC.
  - Encefalita postrujeolică apare în două săptămâni după instalarea erupției la un caz din 1 000 și se caracterizează prin febră, convulsii și o varietate de modificări neurologice.
  - Encefalita rujeolică cu incluziuni (MIBE) și panencefalita subacută sclerozantă (SSPE) urmează rujeolei la interval de câteva luni sau câțiva ani și sunt cauzate de infecția cu virus rujeolic persistent.
    - MIBE este o complicație fatală care afectează în primul rând pacienții cu imunitate celulară afectată.
    - SSPE este o afecțiune progresivă caracterizată prin convulsii și deteriorarea funcției cognitive și a celei motorii, decesul apărând la 5-15 ani după infecția acută cu virusul rujeolic.

### Diagnostic

Erupția caracteristică și petele Koplik patognomonice permit diagnosticul clinic.

- Testele serologice se folosesc cel mai frecvent în diagnosticul de laborator al rujeolei. Anticorpul IgM specifici sunt detectabili 1-3 zile după apariția erupției.
- Pentru detectarea rujeolei, se folosesc ocazional culturile virale și analiza PCR-RT (*revers-transcription*) a specimenelor clinice.

### TRATAMENT Rujeola

- Tratamentul este în principal de susținere, deoarece nu există terapie antivirală specifică pentru rujeolă. Tratamentul antibiotic prompt pentru pacienții cu infecții bacteriene secundare ajută la reducerea riscului morbidității și al mortalității.
- Vitamina A (copii cu vârsta  $\geq 12$  luni, o doză de 200 000 U.I., 2 zile) este recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pentru toți copiii cu rujeolă.

### Profilaxie

Copiii sunt vaccinați de rutină cu două doze de vaccin viu atenuat care conține rujeolă-oreion-rubeolă (MMR).

- Imunitatea indusă de vaccin durează cel puțin câțiva zeci de ani; rata de eșec a vaccinării secundare la 10-15 ani după imunizare este de aproximativ 5%. În schimb, infecția naturală conferă imunitate pe viață.
- Administrarea, într-un interval de 6 zile de la expunere, de imunoglobuline care pot preveni sau modifica evoluția bolii la persoanele imunocompetente, se recomandă pentru copiii cu vârsta  $< 12$  luni, pacienții cu sistem imunitar



afectat și gravide. Doza este de 0,25 mL/kgcorp pentru persoanele sănătoase și 0,5 mL/kgcorp pentru cei imunocompromiși, cu o doză maximă de 15 mL.

## ■ RUBEOLA (POJARUL GERMAN)

### Microbiologie și epidemiologie

Rubeola este o boală infecțioasă contagioasă cauzată de un virus ARN anvelopat, monocatenar, membru al genului *Rubivirus*, familia *Togaviridae*.

- În anul 2007, au fost identificate aproximativ 165 000 de cazuri de rubeolă în lume, deși numărul este probabil subestimat din cauza raportării deficitare. În SUA, începând cu anul 2004, rubeola nu mai este o boală endemică.
- Virusul este transmis prin picături din secrețiile respiratorii, localizarea primară fiind în nazofaringe. Infecția placentară poate determina infectarea cronică a organelor fătului, uneori persistând până la un an de la naștere.

### Manifestări clinice

În timp ce infecția dobândită după naștere are ca rezultat o boală extrem de ușoară, rubeola congenitală poate fi mult mai gravă.

- *Infecția dobândită*: cu o perioadă de incubație de 14 zile, rubeola dobândită se caracterizează printr-o erupție macropapulară generalizată care durează  $\leq 3$  zile; aproximativ 50% dintre infecții sunt subclinice.
  - În a doua săptămână după expunere, poate apărea limfadenopatia occipitală și/sau auriculară posterioară.
  - La copiii mai mari și la adulți, erupția poate fi precedată de o fază prodromală, care durează 1-5 zile și care constă în stare de rău general, febră scăzută și simptome de tract respirator superior.
  - Artralgiile și artrita sunt frecvente la adulți, în special la femei.
- *Rubeola congenitală*: poate duce la o serie de malformații congenitale, implicând mai ales ochii (de exemplu, cataractă), auzul (de exemplu, surditate) și aparatul cardiovascular (de exemplu, stenoza de arteră pulmonară).
  - Aproximativ 90% dintre femeile infectate cu virusul rubeolic în primele 11 săptămâni de sarcină vor naște un copil cu rubeolă congenitală.
  - Rata rubeolei congenitale este de 20% pentru infecțiile materne dobândite în primele 20 de săptămâni de sarcină.

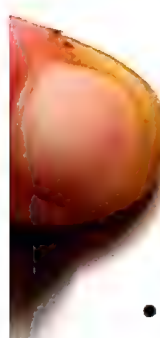
### Diagnostic

Având în vedere dificultatea punerii diagnosticului de rubeolă pe baze clinice, pentru aceasta se folosește testarea serologică (pentru prezența IgM sau creșterea de 4 ori față de normal a titrului IgG).

- Dacă specimenul de ser pentru IgM recoltat în primele 4 zile de la apariția erupției este negativ, dar suspiciunea clinică rămâne, trebuie repetată testarea; titrurile de anticorpi IgM sunt pozitive până la 6 săptămâni.
- Rubeola congenitală poate fi diagnosticată prin detectarea anticorpilor IgM specifici, deși titrurile pot fi negative în prima lună, prin izolarea virusului din exsudatul faringian, urină sau LCR și/sau titrul IgG care nu trebuie să scadă la rata așteptată la două diluții pe lună.
- În SUA, screeningul gravidelor pentru anticorpi IgG specifici rubeolei face parte din îngrijirea prenatală de rutină; femeile seronegative trebuie vaccinate post-partum.

### Tratament

Se administrează tratament pentru simptome variate, ca febră și artralgi. Nu există un tratament specific pentru rubeolă.



## Profilaxie

Începând cu anul 2008, 66% dintre țările membre ale OMS au recomandat introducerea vaccinului antirubeolic în schema vaccinării de rutină în copilărie. O doză de vaccin induce seroconversie la mai mult de 95% dintre persoanele cu vârsta > 12 luni și asigură inducerea imunității pe termen lung (teoretic, toată viața).

- Vaccinul antirubeolic nu se administrează la gravide și sarcina trebuie evitată pentru cel puțin 28 de zile după vaccinare.
- Imunoglobulinele nu previn infecția cu virus rubeolic după expunere și de aceea nu se recomandă ca profilaxie de rutină postexpunere.

## ■ PAROTIDITA EPIDEMICĂ (OREIONUL)

### Definiție și microbiologie

Oreionul este o infecție virală sistemică acută, transmisibilă, a cărei trăsătură distinctivă este inflamarea uneia sau a ambelor glande parotide. Este cauzată de virusul urlian, un paramixovirus ARN nesegmentat, cu polaritate negativă.

### Epidemiologie

Incidența globală anuală estimată este de 100-1 000 de cazuri la 100 000 de persoane în țările în care nu există programe naționale de vaccinare antiparotidită epidemică. În SUA, în anul 2001 au fost diagnosticate < 300 de cazuri datorită nivelului înalt de vaccinare în copilărie.

- Perioada de incubație a oreionului este de aproximativ 19 zile, omul fiind singura gazdă naturală.
- Virusul oreionului este transmis prin picături aeriene și obiecte de uz casnic. Pacienții sunt contagioși cu o săptămână înainte și o săptămână după debutul simptomelor; perioada cu cea mai înaltă contagiozitate este cu 1-2 zile înainte de debutul simptomelor.

### Manifestări clinice

Până la 50% dintre infecții sunt asimptomatice sau apar doar simptome respiratorii nespecifice. Parotidita uni- sau bilaterală care durează > 2 zile este prezentă în 70-90% dintre infecțiile simptomatice.

- Prodromul oreionului, constând în febră, stare de rău general, mialgii, cefalee și anorexie, poate precede dezvoltarea parotiditei și durează 1-7 zile.
  - Pacientul cu parotidită acuză frecvent otalgie și are dificultăți în a mânca, a înghiți și/sau a vorbi.
  - Inflamația glandulară dispare într-o săptămână.
- Epididimo-orhita este a doua cea mai obișnuită manifestare a oreionului în rândul bărbaților trecuți de pubertate, apărând în aproape 15-30% dintre cazuri.
  - Orhita, caracterizată prin testicule dureroase, sensibile și mărite volum, este bilaterală în 10-30% dintre cazuri și se rezolvă în circa 7 zile.
  - Ooforita la femei (manifestată prin dureri în abdomenul inferior și vărsături) apare la aproximativ 5% dintre femeile cu parotidită epidemică.
  - Sterilitatea postparotidită epidemică este rară.
- Afectarea simptomatică a SNC (de exemplu, meningita aseptică) apare la < 10% dintre pacienți și de obicei este autolimitantă.
  - Pleiocitoza lichidului cefalorahidian în primele 24 de ore se caracterizează prin predominanța neutrofilelor, dar, din a doua zi, aproape toate celulele sunt limfocite.



- Paralizia nervilor cranieni poate conduce uneori la sechele permanente, în special la surditate.
- Alte complicații, mai puțin frecvente, ale parotiditei epidemice sunt: pancreatita, miocardita, tiroidita, nefrita și artrita. Un număr excesiv de avorturi spontane este asociat oreionului gestațional, când boala apare în primul trimestru de sarcină. Oreionul în sarcină nu determină naștere prematură, greutate scăzută la naștere sau malformații fetale.

### Diagnostic

Diagnosticul de laborator se bazează pe detectarea antigenelor virale sau a ARN-ului în specișenele clinice (de exemplu, exsudat faringian, LCR, urină, lichid seminal) prin imunofluorescență sau PCR-RT (*revers transcription*). Evaluările serologice au valoare limitată deoarece IgM este detectată în < 20% dintre cazuri la pacienții imunizați, iar titrurile IgG suferă adeseori fluctuații mici între probele recoltate în faza acută și în convalescență.

### Tratament

Parotidita epidemică este în general o afecțiune benignă, autolimitantă, tratamentul simptomatic și cel suportiv fiind cele mai eficiente.

### Profilaxie

Recomandările curente în SUA sunt pentru schema cu două doze de vaccin: prima doză la vârsta  $\geq 12$  luni și a doua doză la cel puțin o lună după prima. Epidemiile de oreion, ca cea din anul 2006 din SUA, Marea Britanie și Canada, demonstrează că imunitatea indusă de vaccinuri nu este pe toată durata vieții.

## ■ INFECȚIILE CU PARVOVIRUSURI

### Microbiologie

Parvovirusul B19 (B19V), un virus ADN monocatenar, neanvelopat, din familia Parvoviridae, este singurul membru al acestei familii considerat definitiv un virus patogen uman.

### Epidemiologie

B19V infectează exclusiv oamenii, iar infecția este endemică în toată lumea. Transmiterea se face predominant pe cale respiratorie. Până la vârsta de 15 ani,  $\geq 50\%$  dintre copii sunt seropozitivi. Dintre persoanele în vârstă,  $> 90\%$  au anticorpi detectabili.

### Patogenie

B19V se multiplică în principal în progenitorii eritroizi, care sunt printre puținele tipuri de celule ce exprimă receptorul B19V, antigenul de grup sanguin P (globozid). Infecția duce la titruri înalte ale viremiei și stopează eritropoeza. Când apare răspunsul în anticorpi IgM și IgG, eritropoeza se reia.

### Manifestări clinice

Majoritatea infecțiilor B19V sunt asimptomatice sau se asociază doar cu simptome ușoare, nespecifice.

- *Eritemul infecțios (boala a cincea)*: manifestare principală a infecției simptomatice cu B19V, eritemul infecțios începe cu un prodrom febril minor, de aproximativ 7-10 zile după expunere, și o erupție facială cu aspect de „*obraji pămuiți*” (mai frecventă la copii), care se dezvoltă câteva zile mai târziu. La două sau trei zile după apariția erupției faciale, se poate dezvolta un rash reticulo-macular care se extinde la extremități.

- *Sindromul poliartropatic*: artralgiile, tipic simetrice și afectând articulațiile mici ale mâinilor și ocazional gleznele, genunchii și articulațiile pumnilor, apar la aproximativ 50% dintre adulți (mai frecvent la femei). Rezoluția apare de obicei în câteva săptămâni, dar simptomele recurente pot continua mai multe luni.
- *Criza de anemie aplastică tranzitorie (TAC)*: la pacienții cu afecțiuni hemolitice (de exemplu, hemoglobinopatii, anemii hemolitice autoimune) și infecție cu B19V, poate apărea o criză aplastică tranzitorie extrem de gravă. Pacienții prezintă semne de anemie severă.
- *Aplazia pură a hematiilor/anemia cronică*: pacienții imunosupresați pot dezvolta o anemie persistentă cu reticulopenie, niveluri de IgG B19 scăzute sau absente, titruri mari de ADN B19V în ser. B19V cauzează ocazional un sindrom hemofagocitic.
- *Hidrops fetal*: infecția cu B19V în timpul sarcinii poate duce la hidrops fetal și/sau avort. Riscul infecției transplacentare fetale este de aproximativ 30%, iar riscul pierderii fătului (predominant timpuriu, în al doilea trimestru) este de aproximativ 9%. Riscul infecției congenitale este sub 1%. Deși B19V nu pare a fi teratogen, au fost raportate cazuri sporadice de afectare oculară și anomalii SNC. Au fost descrise și cazuri de anemie congenitală. B19V cauzează probabil 10-20% din toate cazurile de hidrops nonimun.

## DIAGNOSTIC

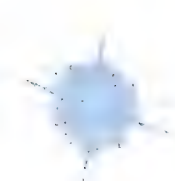
Diagnosticul infecției B19V la persoanele imunocompetente este în general bazat pe detectarea anticorpilor IgM specifici B19V, care pot fi detectați în același moment cu erupția în eritemul infecțios și cam în a treia zi la pacienții cu TAC.

- IgG specific B19V sunt detectabili prin a șaptea zi de boală și persistă toată viața.
- Detectarea ADN B19V prin PCR cantitativă ar trebui folosită pentru diagnosticul TAC timpuriu sau al anemiei cronice. În infecția acută, încărcătura viremică de vârf poate fi  $>10^{12}$  B19V ADN UI/mL de ser; în general, pacienții cu TAC sau anemie cronică au  $> 10^5$  B19V UI/mL.

## TRATAMENT

### Infecția cu parvovirus

- Tratamentul infecției cu B19V este în general suportiv, deoarece nu este disponibil un medicament antiviral eficient împotriva B19V. TAC necesită deseori transfuzii sangvine.
- La pacienții care primesc chimioterapie, tratamentul ar trebui să fie redus pe cât posibil, pentru a permite un răspuns. Imunoglobulinele i.v. (400 mg/kg pe zi, 5-10 zile) pot vindeca sau ameliora infecția B19V la pacienții imunosupresați.



Pentru mai multe informații, vezi Brown K. E.: Parvovirus Infections, cap. 184, p. 1478; Moss W. J.: Measles (Rubeola), cap. 192, p. 1600; Zimmerman L. A., Reef S. E.: Rubella (German Measles), cap. 193, p. 1605; și Rubin S., Carbone K. M.: Mumps, cap. 194, p. 1608, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 112

## Infecțiile cu enterovirusuri

### ■ MICROBIOLOGIE

- Enterovirusurile sunt numite astfel datorită capacității lor de a se înmulți în tractul gastrointestinal, dar aceste virusuri nu sunt cauza principală a gastroenteritelor.
- Enterovirusurile cuprind 96 de serotipuri umane: 3 serotipuri de virus poliomieltic, 21 de serotipuri de virus coxsackie tip A, 6 serotipuri de virus coxsackie tip B, 28 de serotipuri de echovirusuri, enterovirusuri de la 68 la 71 și 34 de noi enterovirusuri (începând cu enterovirusul 73) care au fost recent identificate la oameni prin tehnici moleculare. În Statele Unite, virusul coxsackie B1 și echovirusurile 18, 9 și 6 au fost responsabile de aproximativ 50% dintre toate infecțiile enterovirale.

### ■ PATOGENEZĂ

- Mare parte din ce este cunoscut despre patogenia enterovirusurilor derivă din studii asupra infecțiilor cu virusul poliomieltic.
- După ingerare, virusul poliomieltic infectează celulele epiteliale din mucoasa tractului gastrointestinal, iar apoi se extinde spre ganglionii limfatici regionali, determină viremie și se replică în sistemul reticuloendotelial; în unele cazuri, se produce a doua rundă de viremie.
- Virusul poliomieltic ajunge în SNC fie pe cale sangvină, fie se extinde direct prin nervii periferici.
- Virusul poliomieltic este prezent în sânge 3 până la 5 zile după infectare. Este răspândit din orofaringe timp de mai mult de 3 săptămâni după infectare, iar din tractul gastrointestinal, pentru o perioadă de 12 săptămâni; pacienții imunodeficienți pot răspândi virusul poliomieltic pe perioade foarte lungi, de până la 20 de ani.
- Imunitatea secretorie și umorală de la nivelul tractului gastrointestinal este importantă pentru controlarea infecțiilor cu enterovirusuri.

### ■ EPIDEMIOLOGIE

- Enterovirusurile au o răspândire mondială, în special în aglomerațiile urbane și în zonele unde igiena este precară.
- Infecția este mai obișnuită în rândul sugarilor și al copiilor mici.
- Cele mai multe enterovirusuri se transmit primar pe cale fecal-orală, dar au fost descrise și transmiterea aeriană și prin placentă de la mamă la făt.
- Perioada de incubație variază de la 2 la 14 zile, dar de obicei este mai mică de 7 zile. Pacienții pot transmite boala cu puțin timp înainte și după debutul simptomelor.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

#### Virusul poliomieltic

După o perioadă de incubație de 3 până la 6 zile, aproape 5% dintre pacienți fac o boală minoră (poliomieltita abortivă) manifestată prin febră, stare de rău general, disfagie, mialgii și cefalee. Aceste simptome se remit de obicei în 3 zile.

- *Infecții asimptomatice*: > 90% dintre toate infecțiile.
- *Meningita aseptică (poliomieltita neparalitică)*: apare la aproximativ 1% dintre pacienți. Examinarea LCR pune în evidență o pleiocitoză limfocitară (cu polimorfonucleare uneori în stadiul incipient), un nivel normal al glucozei și al proteinelor.

- **Poliomielita paralică:** este cea mai puțin obișnuită formă de prezentare; după una sau mai multe zile, semnele meningitei aseptice sunt urmate de dureri severe cervico-dorso-lombare și musculare, și de instalarea gradată a unei slăbiciuni motorii.
  - Scăderea forței musculare este în general asimetrică, localizată mai mult proximal decât distal și poate implica membrele inferioare (cel mai adesea), brațele sau mușchii abdominali, toracici sau bulbari.
  - În general, paralizia se dezvoltă în timpul fazei febrile a bolii.
  - Examinarea fizică pune în evidență scăderea forței musculare, fasciculații, scăderea tonusului muscular și reflexe reduse sau absente în zonele afectate. Hiperreflexia tranzitorie precede uneori pierderea reflexelor. Paralizia bulbară conduce la disfagie, dificultăți în eliminarea secrețiilor sau disfonie.
  - Poate apărea insuficiență respiratorie din cauza aspirației sau implicării neurologice, iar implicarea severă a bulbului poate conduce la colaps circulator.
  - Cei mai mulți dintre pacienții cu paralizie își recuperează unele funcții, dar aproape două treimi dintre pacienți au sechele neurologice reziduale.
- **Poliomielita asociată vaccinurilor:** riscul apariției poliomielitei după vaccinul viu oral este estimat la 1 caz/2,5 milioane de doze administrate și este de aproape 2 000 de ori mai crescut în rândul pacienților imunodeficienți.
- **Sindromul postpoliomielitic:** un nou episod de scădere a forței musculare care apare la 20-40 de ani după poliomielită. Debutul este insidios, evoluția spre agravare a deficitului motor este în general lentă, cu o perioadă de stagnare care poate dura de la 1 până la 10 ani.

### Alte enterovirusuri

În Statele Unite, apar în fiecare an aproximativ 5-10 milioane de cazuri simptomatice cauzate de enterovirusuri, altele decât virusul poliomieltic. Peste 50% dintre aceste infecții sunt subclinice.

- **Boala febrilă nespecifică (gripa de vară):** pacienții se prezintă cu un debut acut cu febră, stare de rău și cefalee. Cazuri ocazionale asociază simptome ale afectării căilor respiratorii superioare.
  - Majoritatea cazurilor se rezolvă într-o săptămână.
  - Boala febrilă nespecifică enterovirală apare frecvent vara și toamna devreme.
- **Boala generalizată a nou-născutului:** nou-născuții, de obicei în prima săptămână de viață, prezintă deseori o boală semănând cu septicemia bacteriană, cu febră, iritabilitate și letargie.
  - Boala se poate complica prin miocardită, hipotensiune arterială, hepatită, coagulare intravasculară diseminată, meningită sau pneumonie.
  - o anamneză pozitivă pentru o afecțiune recentă, asemănătoare cu o viroză, la mamă poate oferi un indiciu pentru diagnosticul acestei boli.
- **Meningita aseptică și encefalita:** enterovirusurile sunt cauza a până la 90% dintre cazurile de meningită aseptică la copii și adulți tineri, la care agentul etiologic poate fi identificat; 10-35% dintre cazurile de encefalită virală sunt cauzate de enterovirusuri.
  - Boala are un debut acut cu febră, frisoane, cefalee, fotofobie, greață, vărsături și meningism la examinare. Pot apărea și diaree, mialgii, erupții cutanate, durere pleurală, miocardită și herpangină. Encefalita se dezvoltă mai puțin frecvent, pacienții imunocompetenți având în general un prognostic bun.
  - Examinarea LCR arată pleiocitoză; timpuriu, pot fi prezente polimorfonucleate, uneori chiar predominant, dar cu o trecere spre o predominanță a limfocitelor în 24 de ore de la prezentare. Numărul total de celule nu



depășește în general 1 000 celule/ $\mu$ L. Nivelurile glucozei și ale proteinelor sunt de obicei normale.

- Simptomele se rezolvă în maximum 7 zile, dar modificările LCR persistă mai mult timp.
- *Pleurodinia (boala Bornholm)*: pacienții se prezintă cu un debut acut cu febră și spasme ale toracelui (mai frecvente la adulți) sau dureri în abdomenul superior (mai frecvente la copii), care durează 15-30 de minute. Febra se remite odată cu durerea.
  - Majoritatea cazurilor sunt cauzate de virusul coxsackie B.
  - Simptomele se remit în câteva zile. Tratamentul include administrarea agenților antiinflamatorii nesteroidieni sau aplicarea de căldură local, la nivelul mușchilor afectați.
- *Miocardita și pericardita*: enterovirusurile (de exemplu, virusul coxsackie B) sunt cauza a până la o treime dintre cazurile de miocardită acută. Pacienții se prezintă de obicei cu o infecție de tract respirator superior, care este urmată de febră, durere toracică, dispnee, aritmii și, ocazional, insuficiență cardiacă.
  - Boala afectează în special nou-născuții (care fac forme grave de boală), adolescenții și adulții tineri.
  - Pot apărea frecături pericardică, anomalii ale ST și ale undei T pe electrocardiogramă și niveluri serice crescute ale enzimelor miocardice.
  - Până la 10% dintre cazuri progresează spre o cardiomiopatie dilatativă cronică.
- *Exanteme*: infecția cu enterovirus este cauza principală a exantemelor la copii, în timpul verii și toamnei. Ecovirusurile 9 și 16 au fost frecvent asociate cu exantemul.
- *Boala mână-gură-picior*: în general, este cauzată de virusul coxsackie A16 și enterovirusul 71. Pacienții cu această boală prezintă febră, anorexie și stare de rău. Aceste simptome sunt urmate de apariția durerilor în gât și a veziculelor la nivelul mucoasei bucale, al limbii, al feței dorsale a mâinilor (uneori cu implicarea palmelor), a palatului, al uvulei, al pilierilor amigdalieni și al picioarelor.
  - Această afecțiune este foarte contagioasă, cu rate ale atacurilor de aproape 100% printre copiii mici. Leziunile se remit de obicei într-o săptămână.
  - O epidemie de infecție cu enterovirus 71 în Taiwan, în anul 1998, s-a asociat cu boală a SNC, miocardită și hemoragie pulmonară. Aproape toți pacienții care au decedat au fost copii cu vârsta  $\leq 5$  ani.
- *Herpangina*: este cauzată de obicei de virusul coxsackie A și se prezintă cu un debut acut cu febră, dureri în gât, odinofagie și leziuni papuloveziculare gri-albe, cu o bază eritematoasă care ulcerază, fiind concentrate în partea posterioară a cavității bucale.
  - Leziunile pot persista timp de câteva săptămâni.
  - În contrast cu stomatita herpetică, herpangina enterovirală nu este asociată cu gingivită.
- *Conjunctivita acută hemoragică*: se asociază cu enterovirusul 70 și virusul coxsackie A24. Pacienții cu această afecțiune se prezintă cu un debut acut cu durere oculară severă, vedere încețoșată, fotofobie și secreții oculare apoase, edem, chemozis și hemoragii subconjunctivale. Simptomele se remit, de obicei, complet în 10 zile.

## ■ DIAGNOSTIC

- Enterovirusurilor se pot izola din culturi de celule din rect sau faringe, materii fecale și/sau lichide corporale care, în mod normal, sunt sterile.

- Un rezultat pozitiv al culturilor din LCR sau lichide corporale, care în mod normal sunt sterile, indică o boală cauzată de un enterovirus.
- Totuși, culturile din materii fecale sau faringe pot să reflecte colonizarea acestor zone.
- În general, identificarea serotipului unui enterovirus nu este utilă din punct de vedere clinic.
- Reacția de polimerizare în lanț (PCR) detectează toate serotipurile care infectează omul, având sensibilitate (70-100%) și specificitate (> 80%) înalte.
  - PCR din LCR este mai puțin probabil să fie pozitivă când pacienții se prezintă  $\geq 3$  zile de la debutul meningitei sau infecția este determinată de enterovirusul 71.
  - PCR din ser este, de asemenea, utilă în diagnosticul bolii diseminate.

## TRATAMENT Infecțiile cu enterovirusuri

- Cele mai multe infecții cu enterovirusuri se remite spontan. Imunoglobulinele au fost folosite cu succes la pacienții cu deficiențe de gamaglobuline și infecție cronică.
- Glucocorticoizii sunt contraindicați.

## PREVENȚIA ȘI ERADICAREA

- Practica spălării corecte a mâinilor, folosirea halatelor și a mănușilor, precum și precauțiile enterice (pentru 7 zile după debutul infecției cu enterovirusuri) sunt importante în limitarea transmiterii nosocomiale a enterovirusurilor în timpul epidemiilor.
- Disponibilitatea vaccinurilor antipoliomielitice și implementarea programelor de eradicare a poliomielitei a dus la eliminarea tipului de virus sălbatic polio; dintr-un total de 1781 de cazuri, în anul 2009, aproximativ 80% au fost raportate în Nigeria, Pakistan, Afganistan și India. Au apărut epidemii și cazuri sporadice din cauza poliovirusurilor derivate din vaccine.
- Atât vaccinul antipoliomielitic oral (OPV), cât și cel cu virus inactivat (IPV) induc anticorpi IgG și IgA care persistă cel puțin 5 ani.
  - OPV se folosește în majoritatea țărilor în curs de dezvoltare, în special în acelea unde tipul sălbatic de poliovirus este sau a fost recent endemic, datorită costului scăzut și a ușurinței administrării.
  - Rata seroconversiei suboptimale pentru copiii din țările în curs de dezvoltare, chiar după mai multe doze de OPV, contribuie la dificultățile întâmpinate în eradicarea bolii.
- Majoritatea țărilor industrializate au adoptat programe de vaccinare a copiilor cu IPV.
  - Adulții care nu au vaccinare primară nu trebuie să primească de rutină vaccinare antipoliomielitică, dar trebuie să primească trei doze de IPV (a doua doză, la 1-2 luni după prima și doza finală 6-12 luni mai târziu) în cazul în care călătoresc în zone polio-endemice sau dacă pot fi expuși la virusul poliomieltic sălbatic în comunitate sau la locul de muncă.
  - Adulții care au un risc crescut de expunere la tulpina sălbatică a virusului poliomieltic și care au imunizare primară completă ar trebui să primească o singură doză de IPV.

Pentru mai multe informații, vezi Cohen J. I.: Enteroviruses and Reoviruses, cap. 191, p. 1593, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 113

## Infecții cauzate de virusuri transmise de insecte și animale

### ■ RABIA

#### Microbiologie

Rabia este o zoonoză, transmisă în general la oameni prin mușcătura unui animal infectat, și este cauzată de virusul rabiei – virus ARN, monocatenar, nesegmentat, cu sens negativ, din familia Rhabdoviridae. Fiecare rezervor animal adăpostește variante diferite ale acestui virus.

#### Epidemiologie

La nivel mondial, rabia canină cauzează aproximativ 55 000 de decese anual, cele mai multe în Asia și în Africa.

- Rabia canină endemică a fost eliminată în Statele Unite ale Americii și în alte țări dezvoltate, dar persistă la lilieci, rătoni, șconci și vulpi. În anul 2008 în SUA au existat 6841 de cazuri confirmate de rabie la animale.
- Liliecii (în special cei cu păr gri și Pipistrelle) cauzează majoritatea cazurilor umane de rabie în America de Nord, deși nu se cunoaște un istoric al mușcăturii de liliac sau al expunerii la un liliac.

#### Patogeneză

Perioada de incubație la rabie variază de la câteva zile la > 12 luni, dar este de obicei de 20-90 de zile. În cea mai mare parte a acestui interval, virusul rabiei este prezent la sau în apropiere de locul inoculării.

- Virusul se leagă de receptorii nicotinici postsinaptici ai acetilcolinei și se răspândește centripet de-a lungul nervilor periferici până în SNC cu o rată de 200 mm/zi. După ce infecția SNC este stabilită, există diseminare centrifugă de-a lungul nervilor periferici la alte țesuturi, incluzând glandele salivare; de aici excreția virusului în saliva animalelor infectate.
- Cele mai caracteristice descoperiri anatomopatologice în rabie sunt *corpui Negri* – incluziuni citoplasmice eozinofilice alcătuite din proteine virale și ARN viral. Aceste incluziuni sunt mai frecvente în celulele Purkinje ale cerebelului și în neuronii piramidali din hippocampus.

#### Manifestări clinice

De obicei, rabia se manifestă ca o encefalită neexplicată, cu păstrarea stării de conștiență; poate fi dificil de recunoscut după apariția comei. Această boală, care de obicei duce la deces în pofida tratamentului agresiv, are trei faze:

- **Prodromul:** pacientul prezintă febră, stare de rău, cefalee, greață, vărsături, anxietate sau agitație, care durează 2-10 zile. Paresteziile, durerea sau pruritul lângă locul expunerii (care de obicei s-a vădecat până în acest moment) apar la 50-80% dintre pacienți și sugerează rabie.

- **Faza neurologică acută:** la oameni, sunt observate două forme acute neurologice: encefalitică (furioasă) la 80% și paralytică la 20% dintre pacienți.
  - **Forma encefalitică:** pacienții dezvoltă simptome care pot fi observate și la alte encefalite virale (de exemplu, febră, confuzie, halucinații, combativitate și convulsii) și care durează 2-10 zile. Disfuncția autonomă este frecventă și poate duce la hipersalivație, piloerecție, aritmii cardiace și/sau priapism.
  - O caracteristică a rabiei este disfuncția timpurie importantă a trunchiului cerebral care determină hidrofobie și aerofobie: contracții involuntare, dureroase ale diafragmului și ale mușchilor respiratori accesorii, ai faringelui și ai laringelui ca răspuns la înghițirea de lichide sau inspirație).
  - Combinația între hipersalivație și disfuncția faringiană este responsabilă de aspectul caracteristic de „spume la gură”.
  - Decesul apare de obicei în câteva zile de la apariția disfuncției trunchiului cerebral. Cu măsuri suportive de îngrijire, complicațiile tardive includ insuficiență cardio-pulmonară, tulburări ale balanței hidrice (sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic sau diabetul insipid) și hemoragie gastrointestinală.
  - **Forma paralytică:** din motive necunoscute, slăbiciunea musculară predomină, dar semnele cardinale ale encefalitei rabice (hiperexcitabilitate, hidrofobie, aerofobie) sunt absente. Paralizia rabică începe la extremitatea mușcată și se extinde, producând tetrapareză.
- **Coma și decesul:** chiar cu măsuri suportive de îngrijire, recuperarea este rară. Decesul apare de obicei în două săptămâni.

## Diagnostic

În America de Nord, diagnosticul de rabie nu este de obicei luat în considerare decât tardiv, în cursul evoluției clinice. Diagnosticul ar trebui avut în vedere la pacienții care se prezintă cu encefalită acută sau paralizie acută flacidă (incluzând cazurile suspecte de sindrom Guillain-Barré).

- Majoritatea testelor de laborator obișnuite sunt normale sau nespecifice în rabie; este importantă testarea pentru diagnostic alternativ, potențial tratabil.
- Testele de laborator specifice rabiei negative ante-mortem nu exclud nicio dată diagnosticul de rabie, acestea trebuind fi repetate după un timp pentru confirmarea diagnosticului.
  - La un pacient anterior neimunizat, anticorpii neutralizanți serici antirabie sunt diagnostici, dar acești anticorpi pot apărea doar tardiv în cursul evoluției bolii. Prezența anticorpilor specifici anti-virus rabic în LCR sugerează encefalita rabică, indiferent de statusul imunizării.
  - Reacția de polimerizare în lanț, care folosește revers-transcriptaza (RT-PCR), poate detecta virusul în mostre de salivă proaspătă, LCR, țesut cutanat și cerebral.
  - Testarea prin anticorpi fluorescenți direcți este foarte sensibilă și specifică, și poate fi aplicată țesutului cerebral sau mostrelor de biopsie cutanată de la nivelul zonei posterioare a gâtului (virusul rabiei poate fi detectat în nervii cutanați de la baza foliculilor de păr).



Tratamentul este paliativ și de susținere. Nu există un tratament pentru rabie.

### Profilaxie

Rabia este aproape întotdeauna fatală, dar, de cele mai multe ori, poate fi prevenită prin terapia postexpunere potrivită în timpul perioadei de incubație. Există doar șapte cazuri bine documentate de supraviețuire după infecția rabică simptomatică; toți pacienții implicați, cu excepția unuia, primiseră vaccinul antirabic înaintea apariției bolii.

- **Figura 113-1** arată pașii implicați în luarea deciziilor cu privire la profilaxia postexpunere în rabie.
  - Îngrijirea locală a rănii (de exemplu, spălare cu apă și săpun, debridarea țesuturilor devitalizate) poate scădea mult riscul infecției virale rabice.
  - Toate persoanele nevaccinate anterior ar trebui imunizate cu imunoglobulină rabică (RIG, 20 UI/kgcorp; 40 UI/kgcorp pentru RIG cabalină), nu mai târziu de 7 zile după prima doză de vaccin. Dacă anatomia permite, toată doza de RIG ar trebui administrată la locul mușcăturii; altfel, orice RIG care rămâne după infiltrarea la locul mușcăturii ar trebui administrat intramuscular într-o zonă la distanță.
  - Vaccinul rabic inactivat ar trebui administrat cât de curând posibil după expunere (1 ml de vaccin anti-rabic i.m. în regiunea deltoidiană) și apoi se repetă în zilele 3, 7, 14 și 28 la pacienții nevaccinați anterior; pacienții vaccinați anterior necesită rapel în zilele 0 și 3.
  - Profilaxia anti-rabică preexpunere ar trebui luată în considerare la persoanele cu risc ocupațional sau recreațional de expunere la rabie, incluzând unii călători în zone endemice. Schema primară constă în trei doze de vaccin antirabic, administrate în zilele 0, 7 și 21 sau 28.

## ■ INFECȚII CAUZATE DE VIRUSURI TRANSMISE DE ARTROPODE ȘI ROZĂTOARE

### Microbiologie și patogeneză

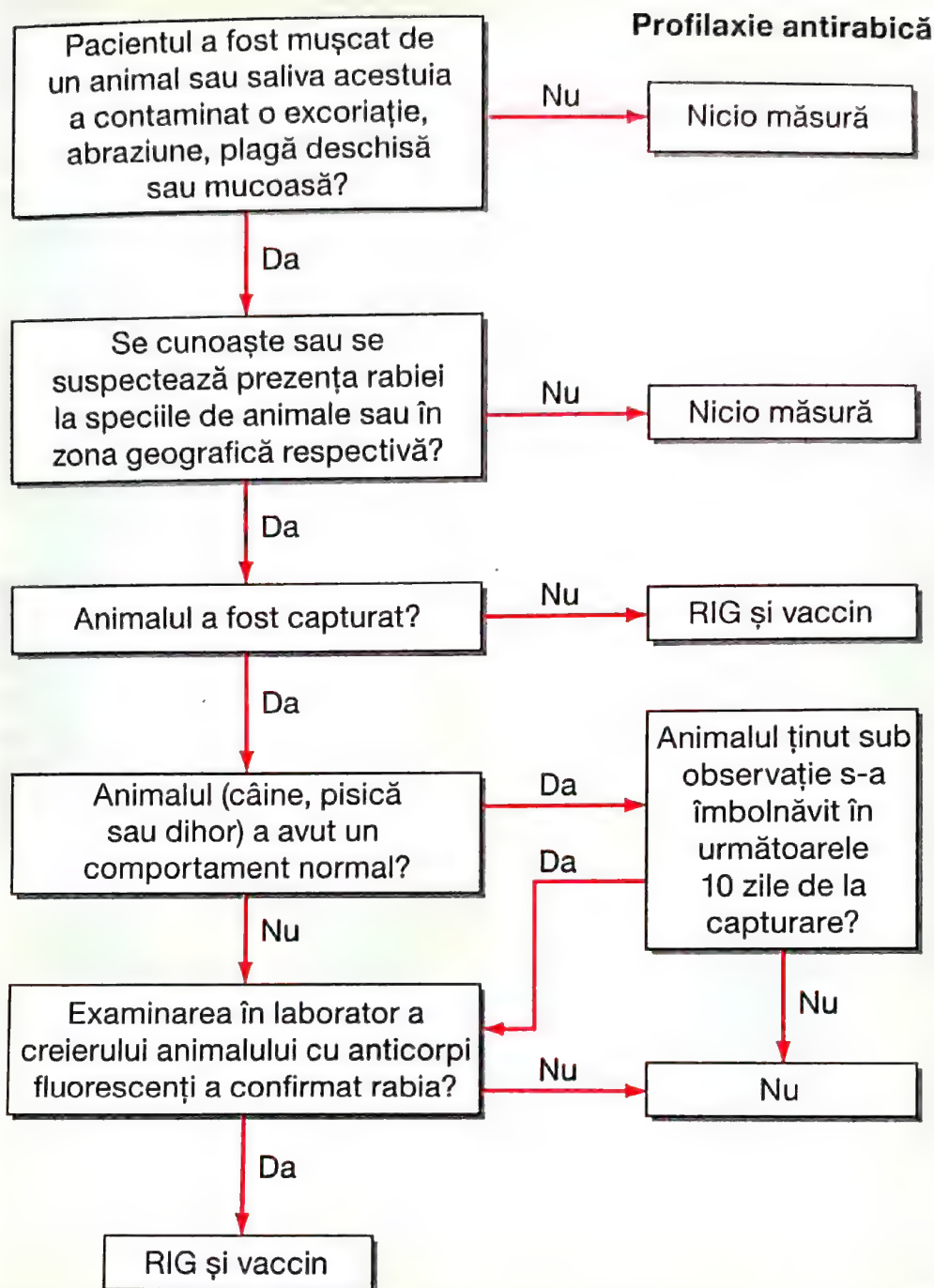
Unele virusuri zoonotice infectează oamenii numai ocazional și produc boli; în plus, numai câteva virusuri sunt răspândite în mod obișnuit printre oameni de către artropode.

- Arenaviridele, Bunyaviridele și Flaviviridele – toate virusuri ARN – reprezintă familiile virale cele mai frecvent răspândite de artropode și rozătoare.
- Virusurile transmise prin artropode își infectează vectorul după ingestia unui prânz hematic de la o vertebrată cu viremie. Vectorii dezvoltă apoi o infecție cronică sistemică, pe măsură ce virusul penetrează intestinul și se răspândește în corp. Virusul ajunge în final în glandele salivare de unde poate fi transmis prin infectarea altei vertebrate la un prânz hematogen ulterior.
- Oamenii se infectează prin inhalarea de aerosoli care conțin aceste virusuri și prin contactul apropiat cu rozătoarele infectate cronic și dejecțiile lor.

### Manifestări clinice

Bolile umane determinate de virusuri transmise de artropode sau rozătoare sunt deseori subclinice; sindroamele uzuale asociate cu aceste virusuri au fost grupate în patru categorii: febră și mialgii, encefalite, artrite și erupții, și febră hemoragică (FH), acesta suprapunându-se ocazional.

**Febra și mialgia** constituie sindromul cel mai frecvent asociat cu infecția cu virus zoonotic. Sindromul începe tipic, cu un episod brusc cu febră, mialgii



**FIGURA 113-1** Algoritm pentru profilaxia postexpunere la rabie. RIG, imunoglobulină rabică. [După L. Corey, în Harrison's Principles of Internal Medicine, a 15-a ediție. E. Braunwald și colab. (eds): New York, McGraw-Hill, 2001, adaptare cu permisiunea.]

intense, cefalee și stare de rău general. De obicei, recuperarea completă apare după 2 până la 5 zile.

- **Coriomeningita limfocitică (CML):** se transmite la om de la șoarecele de casă sau de la hamsterii infectați cronic, prin intermediul aerosolilor de excreții și secreții. Se estimează că aproximativ o pătrime dintre pacienții infectați prezintă o fază febrilă de 3-6 zile, iar apoi, după o scurtă remisiune, apare o febră intensificată, acompaniată de cefalee, greață, vărsături și semne meningeale care durează aproximativ o săptămână.
  - Alte manifestări includ: alopecia tranzitorie, artrita, faringita, tusea, erupția maculopapulară și orhita.
  - La gravide, infecția poate fi ușoară, dar poate duce la invazia fătului, având drept consecință hidrocefalie congenitală și corioretinită.



- Infecția cu virusul CML trebuie suspectată la pacienții cu meningită aseptică și una dintre următoarele caracteristici: apariția sezonieră toamna, prodromul febril bine marcat, nivelul scăzut de glucoză în LCR sau valori ale mononuclearelor de peste 1 000/ $\mu$ L.
- Viremia CML este probabilă în timpul fazei febrile inițiale. De asemenea, CML poate fi diagnosticată prin metoda ELISA, cu IgM de captură în ser și LCR, sau tehnica PCR-RT pentru LCR.
- **Febra Denga:** toate cele patru serotipuri ale virusului denga au ca principal vector țânțarul *Aedes aegypti*, care este și vectorul febrei galbene. După o perioadă de incubatie de 2-7 zile, la pacientul tipic apare un debut brusc cu febră, cefalee, dureri retroorbitale, dureri de spate, împreună cu o mialgie severă (*febra oaselor rupte*), adenopatie, vezicule pe bolta palatină și sclere injectate.
  - Boala poate dura o săptămână și, aproape de momentul defervescenței, apare o erupție maculopapuloasă.
  - Infecția secundară cu alt serotip al virusului poate determina febra hemoragică denga (FHD; vezi „Febra hemoragică”, mai jos).
  - Diagnosticul se pune cu IgM ELISA, prin serologie cu seruri pereche în timpul recuperării sau prin detectarea antigenului în timpul fazei acute, folosind ELISA sau RT-PCR. Virusul este ușor de izolat din sânge în faza acută, dacă se folosește inocularea țânțarilor sau culturi de celule de țânțari. Datele de laborator includ leucopenia, trombocitopenia și, în multe cazuri, creșterea nivelului transaminazelor serice.

**Encefalitele.** În funcție de virusurile determinante, există o mare variabilitate în ceea ce privește raportul între infecțiile clinice și subclinice, mortalitate și sechele (Tabelul 113-1). Pacientul prezintă de obicei un prodrom de simptome nespecifice, după care urmează rapid cefalee, semne meningeale, fotofobia și vărsăturile; implicarea structurilor mai profunde poate fi semnalată de letargie, deficite intelectuale, semne neurologice de focar și comă. Encefalita acută durează de obicei de la câteva zile la 2-3 săptămâni, dar recuperarea poate fi lentă și incompletă. Cauzele tratabile de encefalită (de exemplu, HSV) trebuie excluse rapid. În continuare, enumerăm unele exemple importante de encefalite arbovirale.

- **Encefalita japoneză:** virusul encefalitei japoneze se găsește în toata Asia, în insulele Pacificului de Vest. Pe lângă encefalită, poate apărea boala de neuron motor și spinal. Este disponibil un vaccin eficient (care se administrează în zilele 0, 7 și 30), indicat persoanelor care călătoresc vara în zonele rurale ale Asiei, unde riscul de a face boala clinică este crescut (2,1/10 000 cazuri pe săptămână).
- **Encefalita cu virusul West Nile:** de obicei, o boală ușoară sau asimptomatică, infecția cu virusul West Nile poate determina meningită aseptică și encefalită; este prezentă în Emisfera Vestică. Encefalita, sechelele severe și decesul sunt mai frecvente în rândul pacienților vârstnici, al celor cu diabet zaharat și cu hipertensiune arterială, precum și al celor cu o afecțiune SNC anterioară. Rareori, pacienții pot prezenta corioretinită și paralizie flască.
- **Encefalita cabalină estică (ECE):** se întâlnește în principal în focare endemice mlăștinoase aflate de-a lungul coastei de est a Statelor Unite, pe perioada verii și la începutul toamnei. ECE este una din cele mai grave afecțiuni arbovirale, cu un debut brusc, evoluție rapidă, mortalitate înaltă și sechele frecvente. Este frecvent întâlnită pleiocitoza acută din LCR cu polimorfonucleare, care apare în timpul primelor 3 zile de boală.

**TABELUL 113-1 TRĂSĂTURI IMPORTANTE ALE ENCEFALITELOR ARBOVIRALE**

Virus	Ciclu natural	Perioada de incubație, zile	Numărul de cazuri anual	Raportul caz/infecție	Vârsta cazurilor	Rata de mortalitate, %	Sechele
La Crosse	<i>Aedes triseriatus</i> -veverițe (componenta transovariană la țânțar este de asemenea importantă)	~ 3-7	70 (SUA)	< 1:1 000	< 15 ani	< 0,5	Convulsii recurente la aproximativ 10% dintre cazuri; deficite severe; performanțe școlare scăzute și modificări de comportament într-o proporție mică de cazuri
St. Louis	<i>Culex tarsalis</i> , <i>C. pipiens</i> , <i>C. quinquefasciatus</i> – păsări	4-21	85, cu sute-mii în anii cu epidemii (SUA)	< 1:200	Cazuri ușoare la tineri, cazuri mai severe la adulții > 40 de ani, în special la vârstnici	7	Comune la vârstnici
Japonez	<i>Culex tritaeniorhynchus</i> – păsări	5-15	> 25 000	1:200-300	Toate vârstele; copii în zone cu epidemii mari	20-50	Comune (aproximativ jumătate dintre cazuri); pot fi severe
West Nile	Țânțarii <i>Culex</i> – păsări	3-6	?	Foarte scăzut	În special la vârstnici	5-10	Rare
Central european	<i>Ixodes ricinus</i> – rozătoare, insectivore	7-14	Mii	1:12	Toate vârstele, mai ușoare la copii	1-5	20%

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 113-1 TRĂSĂTURI IMPORTANTE ALE ENCEFALITELOR ARBOVIRALE (CONTINUARE)

Virus	Ciclu natural	Perioada de incubatie, zile	Numărul de cazuri anual	Raportul caz/infecție	Vârsta cazurilor	Rata de mortalitate, %	Sechele
Virusul rus de primăvară-vară (de taiga)	<i>I. persulcatus</i> – rozătoare, insectivore	7-14	Sute	—	Toate vârstele, mai ușoare la copii	20	Aproximativ jumătate dintre cazuri; de obicei, severe; paralizie a membrelor sau a musculaturii centurilor
Powassan	<i>I. cookie</i> – mamifere sălbatic	~ 10	~ 1 (SUA)	—	Toate vârstele, o oarecare predilecție pentru copii	~10	Comune (aproximativ jumătate dintre cazuri)
Cabalin de est	<i>Culiseta melanura</i> – păsări	~ 5-10	5 (SUA)	1:40 (adult) 1:17 (copil)	Toate vârstele, predilecție pentru copii	50-75	Comune
Cabalin de vest	<i>Culex tarsalis</i> – păsări	~ 5-10	~ 20 (SUA)	1:1 000 (adult) 1:50 (copil) 1:1 (sugar)	Toate vârstele; predilecție pentru copiii cu vârsta < 2 ani (mortalitate crescută la vârstnici)	3-7	Comune la copiii < 1 an
Cabalin venezuelean (epidemic)	Necunoscut (multiple specii de țânțari și cai în epidemii)	1-5	?	1:250 (adult) ~ 1:25 (copil)	Toate vârstele, predilecție pentru copii	~ 10	—

**Artrita și erupția.** Alfavirusurile cauzează frecvent artrită adevărată însoțită de afecțiuni febrile și erupție maculopapulară. În continuare, vom da câteva exemple.

- *Infecția cu virus Sindbis:* acest virus, care se găsește în nordul Europei și în statele independente din fosta Uniune Sovietică, determină o erupție maculopapulară la nivelul trunchiului și al extremităților. Artrita în aceste afecțiuni este poliarticulară, migratorie și incapacitantă, cu rezoluția fazei acute în câteva zile. Persistența durerilor articulare poate dura luni sau chiar ani de zile.
- *Infecția cu virusul Chikungunya:* acest virus se găsește în zonele rurale ale Africii și Asiei; determină o infecție cu debut brusc al febrei, artralgie severe, poliartrită migratorie, care afectează articulațiile mici, și erupție a cărei apariție coincide cu scăderea febrei are loc în jurul zilei 2 sau 3 de boală.
- *Infecția cu virusul Ross River:* acest virus este o cauză de poliartrită epidemică în Australia și insulele Pacificului de Est, determinând erupție și implicare articulară persistentă, în absența altor simptome constituționale. Din cauza durerii articulare, doar aproximativ 50% dintre pacienții cu artrită își pot relua activitățile normale în decurs de 4 săptămâni, iar 10% trebuie încă să-și limiteze activitatea după trei luni.

**Febrele hemoragice.** Sindromul febrei hemoragice (FH) virale este o constelație de trăsături bazate pe instabilitate vasculară și integritate vasculară scăzută. Debutul tuturor sindroamelor de FH este de obicei acut, cu febră și mialgii, progresând către stare de prostrație, cefalee, amețeli, fotofobie, dureri abdominale sau toracice, anorexie și tulburări gastrointestinale. Examinarea fizică inițială relevă sufuziuni conjunctivale, sensibilitate la palparea mușchilor sau a abdomenului, hipotensiune arterială, peteșii și edem periorbital. Analizele de laborator arată de obicei niveluri crescute ale aminotransferazei serice, proteinurie și hemoconcentrație. Șocul, sângerările multifocale și afectarea SNC (encefalopatie, comă, convulsii) sunt toate semne de prognostic nefavorabil. Recunoașterea precoce este importantă; trebuie instituite măsuri suportive adecvate și, în unele cazuri, terapie antivirală specifică.

- *Febra Lassa:* endemică și epidemică în Africa de Vest, febra Lassa, care este cauzată de un virus transmis de rozătoare infectate, se instalează treptat (în comparație cu alte FH). Sângerarea se observă numai la aproximativ 15-30% dintre cazuri. Deseori, la pacienții cu piele albă se observă o erupție maculopapuloasă.
  - Gravidele au o rată înaltă a mortalității, iar rata deceselor fetale este de 92% în ultimul trimestru de sarcină.
  - Pacienții cu viremie înaltă sau o concentrație serică a aminotransferazei > 150 UI/mL au un risc mare de deces. Administrarea de ribavirină (32 mg/kgcorp i.v. x o doză, urmată de 16 mg/kgcorp la 6 ore, 4 zile și apoi 8 mg/kgcorp la 8 ore, 6 zile) pare a fi eficientă în reducerea mortalității.
- *Sindroamele de FH sud-americane* (argentinian, bolivian, venezuelean și brazilian): aceste boli sunt similare febrei Lassa; totuși, trombocitopenia, sângerările și afectarea SNC sunt frecvente.
  - Terapia pasivă cu anticorpi este eficientă în FH argentiniană; de asemenea, există un vaccin sigur și eficient.
  - Ribarina pare să fie eficientă în toate sindroamele de FH sud-americane.
- *Febra Rift Valley:* cu toate că virusul febrei Rift Valley cauzează în mod tipic febră și mialgii, FH poate apărea cu implicarea deosebit de marcată a ficatului, insuficiență renală și, probabil, coagulare intravasculară diseminată (CID).



- Aproximativ 10% dintre infecțiile, de altfel ușoare, duc la vasculită retiniană, unii pacienți își pot pierde definitiv vederea.
- Nu există terapie dovedită pentru febra determinată de virusul Rift Valley. Este în studiu un vaccin viu atenuat.
- **FH cu sindrom renal:** această boală este determinată în Europa de virusul Puumala (rezervor: șoarecele golaș) și în Asia de virusul Hantaan (rezervor: șoarecele dungat de câmp).
  - Cazurile severe de FH cu sindrom renal determinate de virusul Hantaan evoluează în stadii identificabile: stadiul *febril* cu mialgii, care durează 3 sau 4 zile, stadiul *hipotensiv*, asociat deseori cu șoc și durând de la câteva ore la 48 de ore, stadiul *oliguric*, cu insuficiență renală, care durează 3-10 zile, și stadiul *poliuric*, cu diureză și hipostenurie.
  - Infecțiile cu virus Puumala au ca rezultat un tablou clinic mult mai atenuat, dar cu aceeași prezentare generală.
  - ELISA cu IgM de captură este pozitivă 48 de ore de la internare și confirmă diagnosticul.
  - Obiectivele principale ale terapiei sunt tratamentul șocului și al insuficienței renale. Ribavirina reduce mortalitatea și morbiditatea în cazurile severe, cu condiția ca tratamentul să fie început în primele 4 zile de boală.
- **Sindromul pulmonar al hantavirusurilor (SPH):** după un prodrom de aproximativ 3-4 zile, pacienții intră în faza cardiopulmonară, caracterizată prin tahicardie, tahipnee și hipotensiune ușoară. În următoarele câteva ore, decompensarea poate progresa rapid spre hipoxemie severă și insuficiență respiratorie; rata mortalității este de aproximativ 30-40% în cazurile cu tratament adecvat. De obicei, pacienții care supraviețuiesc primelor 48 de ore de spitalizare se vindecă fără sechele.
  - Boala este legată de expunerea la rozătoare. Virusul Sin Nombre infectează cronic șoarecele-cerb și este cel mai important virus care determină SPH în Statele Unite.
  - Trombocitopenia (un important indiciu timpuriu), hemoconcentrația, proteinuria și hipoalbuminemia sunt caracteristice.
  - Testele pentru IgM din serul fazei acute pot furniza rezultate pozitive chiar și în timpul stadiului prodromal și pot confirma diagnosticul. PCR-RT este pozitivă de obicei când se folosește la testarea cheagurilor de sânge și a țesuturilor obținute în primele 7-9 zile de boală.
  - Tratamentul este nespecific și necesită tratament respirator intensiv și alte măsuri suportive.
- **Febra galbenă:** în trecut, o cauză majoră de epidemii, febra galbenă determină un sindrom de FH cu necroză hepatică marcată, cel mai frecvent în zonele urbane din Africa și America de Sud. Pacientul prezintă viremie 3-4 zile, apoi apărând icter, hemoragii, vărsături de culoare neagră, anurie și delir terminal. Febra galbenă urbană poate fi prevenită prin controlul țânțarului *A. aegypti* și vaccinarea tuturor celor care vizitează zonele endemice. Reacțiile la vaccin sunt minime; se conferă imunitate în 10 zile și durează cel puțin 10 ani.
- **Febra hemoragică Denga (FHD)/ Sindromul de șoc Denga (SSD):** infecția anterioară cu un serotip heterolog de virus denga poate avea ca rezultat producția de anticorpi antivirali neprotectori, rezultatul fiind amplificarea infecției dacă pacientul este reinfestat. În cazurile ușoare, se detectează, la 2-5 zile după debutul febrei denga tipice, letargie, trombocitopenie și hemoconcentrație, deseori în timpul defervescenței. În cazurile mai severe, șocul franc este vizibil prin cianoză, hepatomegalie, efuziuni pleurale, ascită și sângerări gastrointestinale.

- Riscul scade considerabil după vârsta de 12 ani; FHD/SSD este mai frecventă la femei decât la bărbați, este mai gravă la pacienții caucazieni decât la cei de culoare și mai frecventă la cei cu stare nutrițională normală decât la cei malnutriți.
- Rata mortalității generale este  $< 1\%$  în cazul unei îngrijiri adecvate. Cheia controlului bolii este controlul țânțarului *A. aegypti*.

## ■ INFECȚIILE CU VIRUSURILE EBOLA ȘI MARBURG

### Microbiologie

Familia Filoviridae include doi membri: virusul Ebola și virusul Marburg, care sunt virusuri AND monocatenare, cu polaritate negativă. Virusul Ebola are 5 subtipuri, denumite după locul identificării.

- Cu excepția virusului Reston (un subtip al virusului Ebola), toate filoviridele sunt virusuri africane care cauzează boli grave, cu rată înaltă de mortalitate.
- Atât virusul Ebola, cât și virusul Marburg sunt patogeni cu nivel de biosiguranță 4 din cauza ratei înalte a mortalității, prin infecție, și a infectivității prin aerosoli.

### Epidemiologie

Virusul Marburg a fost identificat prima dată în anul 1967; în perioada 2004-2005, a apărut o epidemie determinată de acest virus în Angola, cu  $> 250$  de cazuri cu o mortalitate de 90%. Virusul Ebola a fost identificat pentru prima dată în anul 1976, fiind asociat cu câteva epidemii de FH severă; rata mortalității variază de la 50% la 90%, în funcție de specie.

- Transmiterea se face de la persoană la persoană, dar studiile epidemiologice nu au adus dovezi despre rolul transmiterii prin picături respiratorii (ca în cazul infecției cu Ebola la maimuțe) în infecția Ebola la om.
- Rezervoarele filovirusurilor sunt necunoscute, dar speculațiile se concentrează în prezent pe lilieci.

### Patogeneză

Ambele virusuri se pot replica teoretic în toate tipurile de celule, replicarea virală fiind asociată cu necroza celulară. Infecția acută este însoțită de niveluri crescute de virus și antigene virale circulante. Cazurile fatale se asociază cu lipsa unui răspuns al anticorpilor, dar recuperarea clinică este mediată probabil de răspunsul imun celular deoarece plasma, în faza de convalescență, nu este protectivă.

### Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 7 până la 10 zile, pacienții prezintă brusc febră, cefalee severă, mialgii, greață, vărsături, diaree, stare de prostație și o modificare a proceselor mintale.

- Între zilele a cincea și a șaptea de boală, poate apărea o erupție maculopapulară, urmată de descuamare. În același timp, pot apărea manifestări hemoragice la nivelul mucoaselor și al pielii.
- Febra scade după 10-12 de zile, iar pacientul se vindecă.
- Recrudescența și infecția bacteriană secundară sunt frecvente.
- Leucopenia apare de obicei timpuriu în evoluție și este urmată de neutrofilie. Trombocitopenia, creșteri ale nivelurilor transaminazelor și icterul sunt obișnuite.



**Diagnostic**

Concentrația crescută a virusului în sânge trebuie confirmată prin metoda ELISA de detectare a antigenului, izolarea virusului sau PCR-RT. Anticorpii se detectează la pacienții în convalescență.

**TRATAMENT Infecțiile cu virusurile Ebola și Marburg**

- Nu este disponibil un tratament antiviral specific, iar tratamentul de susținere poate să nu fie atât de eficient pe cât se speră.
- Studiile pe maimuțele Rhesus sugerează că tratamentul cu un inhibitor al factorului VIIa/factor tisular sau cu proteina C activate poate îmbunătăți rata de supraviețuire.
- Izolarea strictă reduce mult răspândirea flavivirusurilor.

Pentru mai multe informații, vezi Jackson A. C.: Rabies and Other Rhabdovirus Infections, cap. 195, p. 1611; Peters C. J.: Infections Caused by Arthropod- and Rodent-Borne Viruses, cap. 196, p. 1617; și Peters C. J.: Ebola and Marburg Viruses, cap. 197, p. 1633, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 114

### Infecția cu HIV și SIDA

**DEFINIȚIE**

SIDA a fost definită empiric de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ca „prezența unei afecțiuni diagnosticate fiabil care este un indicator cel puțin moderat al unui defect subiacent în imunitatea mediată celulară”. După recunoașterea agentului etiologic, virusul HIV, și dezvoltarea testelor sensibile și specifice pentru infecția cu HIV, definiția SIDA a fost revizuită substanțial. Definiția curentă de supraveghere clasifică persoanele infectate cu HIV pe baza afecțiunilor clinice asociate cu infecția cu HIV și numărul limfocitelor T CD4+ (Tabel 189-14 și 189-2, pag. 1506 și 1507, în HPIM-18). Din punct de vedere practic, clinicianul trebuie să vadă infecția cu HIV ca un spectru de afecțiuni variind de la infecția primară, cu sau fără sindrom HIV acut, la status infecțios asimptomatic și la boală avansată.

**ETIOLOGIE ȘI TRANSMITERE**

SIDA este cauzată de infecția cu retrovirusurile umane HIV-1 și HIV-2. HIV-1 este cauza cea mai frecventă pe glob. Aceste virusuri sunt transmise prin contact sexual, transfuzia de sânge contaminat sau de produse de sânge, folosirea în comun de ace și seringi contaminate de către utilizatorii de droguri injectabile, intrapartum sau perinatal de la mamă la copil sau prin laptele

matern. Nu sunt dovezi că virusul poate fi transmis prin contact familial sau întâmplător, sau prin insecte (de exemplu, țânțari). Există un risc ocupațional de infecție bine definit, dar redus, pentru personalul medical și de laborator care lucrează cu specimene infectate cu HIV. Riscul de transmitere a HIV de la un lucrător din domeniul medical infectat cu HIV la pacienți, prin proceduri invazive, este extrem de scăzut.

## ■ EPIDEMIOLOGIE

La 1 ianuarie 2010 au fost diagnosticate în SUA 1 108 611 de cazuri cumulative de SIDA și au fost înregistrate 600 000 de decese din această cauză. Cu toate acestea, rata deceselor cauzate de SIDA a scăzut substanțial în ultimii 10 ani în primul rând datorită utilizării crescute a medicamentelor antiretrovirale puternice. Până în 1 ianuarie 2012, se estima că în SUA locuiau aproximativ 1,1 milioane de persoane infectate cu HIV, dintre care 21% nu știau că sunt infectate. Aproximativ 56 000 de persoane sunt nou infectate în fiecare an în SUA; această cifră a rămas constantă în ultimii 15 ani (Fig. 189-12, pag. 1518, în HPIM-18). Dintre adulții și adolescenții nou diagnosticați cu infecție cu HIV în anul 2009, aproximativ 76% erau bărbați și 24% femei. Dintre bărbații nou diagnosticați cu infecție cu HIV/SIDA, aproximativ 75% dintre cazuri erau homosexuali, aproximativ 14% heterosexuali și 8% utilizatori de droguri injectabile. În cazul femeilor, aproximativ 85% erau heterosexuale și 15% – utilizatoare de droguri injectabile (Fig. 189-3 și 189-4, pag. 1519, în HPIM-18).

Infecția cu HIV/SIDA este o pandemie globală, în special în țările în curs de dezvoltare. La sfârșitul anului 2009, numărul estimat de cazuri de infecție cu HIV în întreaga lume a fost de aproximativ 3,3 milioane, două treimi dintre acestea fiind în Africa subsahariană; 50% dintre cazuri erau femei și 2,5 milioane – copii. În anul 2009, au fost diagnosticate pe glob 2,6 milioane de noi cazuri și înregistrate 1,8 milioane de decese (Fig. 189-10, pag. 1517, în HPIM-18)

## ■ FIZIOPATOLOGIE ȘI IMUNOPATOLOGIE

Semnul distinctiv al infecției cu HIV este o imunodeficiență profundă ca rezultat al unui deficit progresiv, cantitativ și calitativ, al unui subset de limfocite T, numite *celule T helper*. Acest subset de celule T este definit fenotipic prin expresia pe suprafața celulară a moleculei CD4, care joacă rolul de receptor celular primar pentru HIV. Trebuie să fie prezent și un coreceptor pentru intrarea eficientă în celulă a HIV-1. Cei doi coreceptori majori pentru HIV sunt reprezentați de CCR5 și CXCR4, ambii fiind receptori pentru chemokine. Țintele principale ale HIV sunt limfocitele T-CD4+ și monocitele CD4+.

### Infecția primară

După infectare, virusul intră în celulele T-CD4+, probabil limfocite T, monocite sau celule dendritice derivate din măduva hematogenă. Atât în acest stadiu initial, cât și mai târziu în cursul infecției, sistemul limfoid reprezintă sediul principal și locul de propagare a infecției cu HIV. Țesutul limfoid asociat intestinului (GALT) joacă un rol principal în localizarea infecției și în depleția timpurie a celulelor T-CD4+ de memorie.

În principal, toți pacienții trec printr-un stadiu viremic în timpul infecției primare; la unii pacienți, se asociază „sindromul retroviral acut”, o afecțiune




asemănătoare mononucleozei (vezi în continuare). Această fază este importantă pentru diseminarea virusului în țesuturile limfoide și alte organe, dar în final este supresată parțial de dezvoltarea unui răspuns imun HIV-specific.

### **Infecția cronică și persistentă**

În pofida răspunsului imun puternic care apare în urma primoinfecției, virusul nu este eliminat din organism. În schimb, se dezvoltă o infecție cronică care persistă în medie 10 ani înainte ca pacientul netratat să prezinte simptome clinice. În această perioadă de latență clinică, numărul de celule T-CD4+ scade treptat și pot apărea câteva semne și simptome. Cu toate acestea, replicarea virală acută poate fi detectată aproape întotdeauna prin măsurarea viremiei plasmatice și demonstrarea replicării virale în țesutul limfoid. La aproximativ 6-12 luni de la infectare, se realizează o stare de echilibru a viremiei plasmatice (numită „set-point viral”) care este importantă în predicția evoluției ulterioare a infecției cu HIV; persoanele cu set-point viral scăzut la 6-12 luni după infectare vor evolua la SIDA mult mai lent comparativ cu cele al căror set-point viral este foarte înalt în același moment (Fig. 189-22, pag. 1524, în HPIM-18).

### **Infecția cu HIV avansată**



La pacienții netratați sau la cei la care tratamentul nu a controlat replica virală (vezi în continuare), după o anumită perioadă de timp (frecvent ani), numărul de celule T-CD4+ scade sub nivelul critic (aproximativ 200/ $\mu$ L), pacienții devenind sensibili la infecții oportuniste. Un număr de celule T-CD4+ < 200/ $\mu$ L sau o infecție oportunistă definitivă pentru SIDA stabilește diagnosticul de SIDA. Controlul viremiei plasmatice prin tratament antiretroviral eficient, în special menținând încărcarea virală plasmatică în mod constant la < 50 de copii ARN per mililitru, chiar la indivizii cu număr scăzut de celule T-CD4+, a crescut semnificativ supraviețuirea la acești pacienți, inclusiv la cei la care numărul de celule T-CD4+ nu a crescut semnificativ ca rezultat al terapiei.

### **■ TULBURĂRI IMUNE ÎN INFECȚIA CU HIV**

La pacienții infectați cu HIV, a fost descrisă o gamă largă de anomalii imune, determinând grade diferite de imunodeficiență. Acestea includ defecte atât calitative, cât și cantitative ale limfocitelor și defecte calitative ale funcției monocitelor/macrofagelor și a celulelor natural killer (NK). De asemenea, la indivizii infectați cu HIV, a fost observat fenomenul autoimun.

### **■ RĂSPUNSUL IMUN LA INFECȚIA CU HIV**

Atât răspunsul imun umoral, cât și celular la HIV se dezvoltă la scurt timp după infecția primară (vezi Tabelul 189-6, pag. 1535 și Fig. 189-26, pag. 1536, în HPIM-18). Răspunsul umoral include anticorpi reactivi la HIV, cu activitate neutralizantă, ca și anticorpi care participă independent la citotoxicitatea celulară anticorp-dependentă (ADCC). Răspunsul imun celular include generația de limfocite CD4+ și CD8+ specifice HIV, ca și celule NK și mononucleare care mediază ADCC. De asemenea, limfocitele TCD8+ pot supresa replicarea virală a HIV într-o manieră necitolică MHC-nerestricționată. Acest efect este mediat de factori solubili, cum sunt CC-chemokinele RANTES, MIP-1 $\alpha$  și MIP-1 $\beta$ . În majoritatea cazurilor, răspunsul imunonatural la HIV este inadecvat.

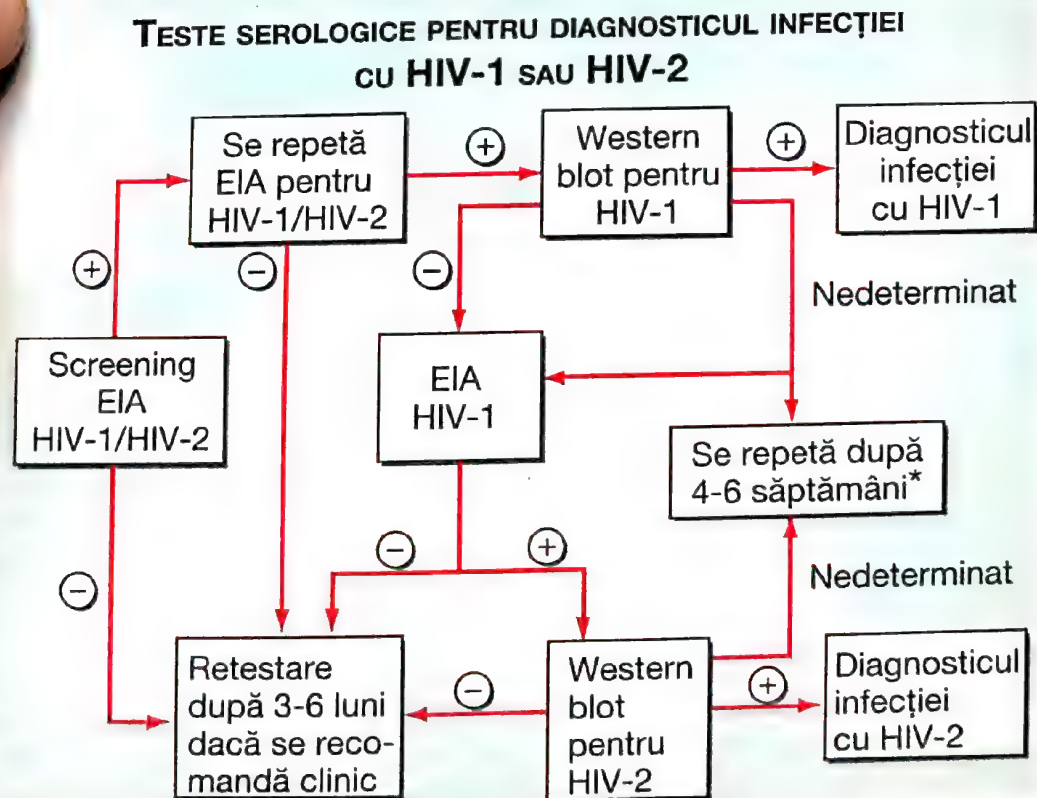
Anticorprii neutralizați împotriva HIV nu sunt ușor generați la indivizi infectați; nu există date care să dovedească eradicarea virusului prin apariția naturală a răspunsului imun.

### ■ DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU HIV

Diagnosticul de laborator al infecției cu HIV depinde de demonstrarea prezenței anticorpilor anti-HIV și/sau detecția HIV sau a componentelor sale.

Testul screening standard pentru infecția cu HIV este detectarea anticorpilor anti-HIV folosind un test imunologic enzimatic (EIA). Acest test este foarte sensibil ( $> 99,5\%$ ) și destul de specific. Cele mai multe kituri EIA existente în prezent pe piață detectează anticorprii anti-HIV-1 și anti-HIV-2. Cel mai frecvent utilizat test pentru confirmarea infecției este Western blot, care detectează antigenele HIV cu greutatea moleculară specifică. Anticorprii anti-HIV încep să apară în circulație în 2 săptămâni după infectare, iar perioada de timp între infecția inițială și apariția anticorpilor detectabili este rareori  $> 3$  luni. Antigenul HIV p24 poate fi măsurat utilizând testul de captură tip EIA. Nivelul plasmatic al antigenului p24 crește în primele săptămâni după infectare, înainte de apariția anticorpilor anti-HIV. Un ghid pentru utilizarea acestor teste serologice în diagnosticul infecției cu HIV este redat în Fig. 114-1.

Se pot face culturi din țesuturi, celule sangvine periferice sau plasmă, dar acestea se efectuează numai în laboratoare de cercetare. Materialul genetic al



**FIGURA 114-1** Algoritm de utilizare a testelor serologice pentru diagnosticul infecției cu HIV-1 și HIV-2. O reacție Western blot stabilă nedeterminată 4-6 săptămâni mai târziu face improbabilă infecția cu HIV. Totuși, testul trebuie repetat de două ori la trei luni interval pentru a exclude infecția cu HIV. Testele alternative includ evidențierea antigenului p24 sau a ARN-ului viral. EIA, test imunologic enzimatic.



HIV poate fi identificat prin PCR revers-transcriptază, bADN (*branched ADN*) sau NASBA (*nucleic acid sequence-based assay*). Acestea sunt utile la pacienții cu EIA pozitiv sau nedeterminat și Western blot nedeterminat. Aceste reacții se pozitivează timpuriu în evoluția infecției și vor fi de obicei pozitive la pacienții la care testele serologice sunt nesigure (de exemplu, la pacienții cu hipogamaglobulinemie).

## ■ MONITORIZAREA DE LABORATOR A PACIENȚILOR INFECTAȚI CU HIV

Numărul de limfocite T-CD4+ și nivelul plasmatic al ARN HIV sunt părți importante ale evaluării de rutină și ale monitorizării indivizilor cu HIV. Numărul de celule T-CD4+ este un indicator general acceptat al competenței imunologice a pacientului infectat cu HIV și există o relație strânsă între acesta și manifestările clinice ale SIDA (Fig. 189-32, pag. 1541, în HPIM-18). Pacienții cu celule T-CD4+ < 200/μL au risc înalt de infecție cu *Pneumocystis jiroveci*. Dacă numărul scade la < 50/μL, pacienții au risc de a prezenta infecție cu CMV și *Mycobacterium avium intracellulare*. Numărul de celule T-CD4+ trebuie măsurat în momentul diagnosticului și apoi la fiecare 3-6 luni. (Evaluarea poate fi făcută mai frecvent la pacienții cu număr în scădere). Conform recomandărilor DHHS, celulele T-CD4+ la un nivel < 500/μL reprezintă o indicație clară de inițiere a tratamentului antiretroviral. În timp ce numărul de celule T-CD4+ oferă informații despre statusul imunologic curent al pacientului, nivelul ARN-ului viral anticipează ce se va întâmpla cu numărul de celule T-CD4+ în viitorul apropiat. Măsurarea nivelului plasmatic al ARN HIV trebuie efectuată la momentul diagnosticului și apoi la fiecare 3-4 luni în cazul unui pacient netratat. De asemenea, această evaluare este necesară pentru luarea unei decizii terapeutice în legătură cu terapia antiretrovirală (vezi în continuare). După inițierea terapiei sau după orice modificare a acesteia, nivelul plasmatic al ARN-ului viral trebuie monitorizat la fiecare 4 săptămâni, până când eficacitatea regimului terapeutic este determinată prin dezvoltarea unei noi stări de echilibru al ARN HIV. În timpul tratamentului, nivelul plasmatic al ARN-ului viral trebuie monitorizat la fiecare 3-6 luni pentru a evalua eficiența continuă a terapiei.

Sensibilitatea virusului la diferite medicamente antiretrovirale este testată prin evaluări genotipice sau fenotipice. Dacă este efectuată de medici cu experiență, utilizarea testării rezistenței în alegerea unor scheme antiretrovirale noi pentru pacienții la care tratamentul pe care îl urmau a eșuat a dus la o scădere de aproximativ 0,5-log a încărcării virale comparativ cu eficacitatea schemelor selectate doar pe baza istoricului medicamentos. Testarea rezistenței HIV poate fi, de asemenea, utilă pentru selectarea unei scheme inițiale de tratament într-o zonă geografică cu frecvență înaltă a rezistenței de bază.

## ■ MANIFESTĂRILE CLINICE ALE INFECȚIEI CU HIV

O discuție completă despre manifestările clinice depășește scopul acestui capitol. Manifestările clinice majore ale diferitelor stadii ale infecției cu HIV sunt redate mai jos (Vezi și Cap. 189, HPIM-18).

### Sindromul HIV acut (retroviral)

Aproximativ 50-70% dintre indivizii infectați prezintă un sindrom acut ca urmare a infecției primare, la 3-6 săptămâni după aceasta. Manifestările clinice pot fi multiple (Tabel 114-1), durează 1-2 săptămâni și se remit spontan, odată

**TABELUL 114-1 CARACTERISTICI CLINICE ALE SINDROMULUI HIV ACUT**

Generale	Neurologice
Febră	Meningită
Faringită	Encefalită
Limfadenopatie	Neuropatie periferică
Cefalee/dureri retroorbitale	Mielopatie
Artralgii/mialgii	Dermatologice
Letargie/stare generală alterată	Erupție maculopapulară eritematoasă
Anorexie/scădere în greutate	Ulcerații mucocutanate
Greață/vărsături/diaree	

*Sursa:* Conform B Tindall, DA Cooper: *AIDS* 5:1, 1991.

cu apariția răspunsului imun la HIV și scăderea viremiei plasmatice. Apoi, majoritatea pacienților intră în faza de latență clinică; unii însă prezintă o deteriorare rapid progresivă, imunologică și clinică.

### **Infecția asimptomatică**

Perioada dintre infectarea cu HIV și apariția bolii la pacienții netratați variază mult, dar media este de aproximativ 10 ani. Infecția cu HIV cu replicare virală activă evoluează de obicei în cursul acestei perioade asimptomatice, iar numărul de limfocite T-CD4+ scade. Rata progresiei bolii este corelată direct cu nivelul ARN-ului viral plasmatic. Pacienții care au nivel crescut al ARN HIV evoluează la boală simptomatică mai rapid comparativ cu cei cu nivel scăzut.

### **Stadiul simptomatic**

Simptomele pot apărea oricând în evoluția infecției cu HIV. În general, spectrul bolii se modifică pe măsură ce numărul de limfocite T-CD4+ scade. Cele mai grave complicații ale infecției cu HIV apar când numărul de limfocite T-CD4+ < 200/μL. În general, spectrul clinic al infecției cu HIV este în continuă schimbare, deoarece pacienții au o durată de viață mai lungă și apar noi și mai eficiente abordări pentru tratamentul și profilaxia infecțiilor oportuniste. În plus, la pacienții infectați cu HIV apar din ce în ce mai frecvent o varietate de probleme neurologice, cardiovasculare, renale, metabolice și hepatice, care pot fi consecința directă a infecției. Elementul-cheie în tratarea complicațiilor simptomatice ale infecției cu HIV, indiferent dacă este primară sau secundară, este acela de a obține un control bun al replicării HIV prin utilizarea unei combinații de medicamente antiretrovirale cu măsuri de profilaxie primară și secundară. Sindroamele clinice majore care apar în infecția cu HIV simptomatică sunt următoarele:

- *Limfadenopatia generalizată persistentă:* adenopatie palpabilă în două sau mai multe sedii extrainghinale, care persistă > 3 luni, fără o altă explicație decât infecția cu HIV. La majoritatea pacienților, boala va progresa.



- **Simptome constituționale:** febră persistentă, cu durată peste o lună, scădere nejustificată în greutate de peste 10%, diaree cu durată mai mare de o lună în absența unei cauze evidente.
- **Tulburări neurologice:** cea mai frecventă este tulburarea neurocognitivă asociată HIV (HAND); alte complicații neurologice includ: infecții oportuniste, limfom cerebral primar, sarcom Kaposi cerebral, meningită aseptică, mielopatie, nevrită periferică și miopatie.
- **Infecții secundare:** agenții infecțioși frecvent implicați sunt: *P. jiroveci* (pneumonie), CMV (coriorretinită, colită, pneumonie, adrenalită), *Candida albicans* (candidoză bucală sau esofagiană), *M. avium intracellulare* (infecție pulmonară sau diseminată), *Cryptococcus neoformans* (meningită, infecție diseminată), *Toxoplasma gondii* (encefalită, tumoră intracerebrală), virus herpes simplex (leziuni mucocutanate grave, esofagită), *Cryptosporidium* spp. (diaree), *Isispora belli* (diaree), virus JC (leucoencefalopatie multifocală progresivă), patogeni bacterieni (pneumonie, sinuzită, infecții cutanate).
- **Neoplasme secundare:** sarcom Kaposi (cutanat sau visceral, cu evoluție mai galopantă decât la pacienții neinfecțiați cu HIV), limfom (în principal, cu celule B, poate fi cerebral sau sistemic).
- **Alte afecțiuni:** pot apărea o multitudine de sindroame specifice de organ, fie ca manifestare primară a infecției cu HIV, fie ca o complicație a tratamentului. Bolile asociate frecvent cu îmbătrânirea apar, de asemenea, cu frecvență crescută la pacienții infectați cu HIV.

## TRATAMENT

### Tratament Infecția cu HIV (Vezi și Cap. 189, HPIM-18)

Principiile generale ale tratamentului includ consilierea, sprijinul psihosocial și screeningul pentru infecții și alte afecțiuni, și necesită cunoștințe cuprinzătoare despre procesul bolii asociate cu HIV.

**TERAPIA ANTIRETROVIRALĂ (VEZI Tabelul 114-2)** Fundamentul tratamentului medical al infecției cu HIV este terapia antiretrovirală combinată (sau ARTc). Supresia replicării HIV este o componentă importantă în prelungirea vieții ca și în îmbunătățirea calității vieții pacientului infectat cu HIV. Cu toate acestea, câteva întrebări importante legate de tratamentul infecției cu HIV nu au încă un răspuns definitiv; de exemplu, întrebări despre momentul inițierii ART, care este cea mai bună schemă ARTc, când trebuie modificată schema și care dintre medicamentele utilizate trebuie schimbate. Medicamentele care sunt aprobate în prezent pentru administrare sunt listate în Tabelul 114-2. Aceste medicamente sunt clasificate în 4 categorii: inhibitorii revers-transcriptazei virale, inhibitori ai proteazei virale, inhibitori de intrare și inhibitori ai integrazei virale. Există numeroase interacțiuni între medicamente de care trebuie să se țină seama când se utilizează aceste medicamente.

**Analogi nucleozidici/nucleotidici** Acești agenți acționează ca finalizatori de lanț ADN în timpul revers-transcripției ARN-ului viral la ADN proviral și trebuie utilizați în combinație cu alt medicament antiretroviral, de obicei

**TABELUL 114-2 MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE FRECVENT ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV**

Medicament	Status	Indicații	Doza în combinație	Date de suport	Toxicitate
<b>Inhibitori nucleozidici sau nucleotidici de revers-transcriptază</b>					
Zidovudină (AZT, azido-2'-deoxi-5'-uracil, Retrovir, 3'-azido-2'-deoxi-uracil)	Autorizată	Tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alte medicamente antiretrovirale  Profilaxia transmiterii materno-fetale a HIV	200 mg la 8 ore sau 300 mg/zi	19 versus 1 deces în trialuri placebo-controlate, efectuate pe 281 de pacienți cu SIDA sau ARC. Evoluția către SIDA a scăzut la pacienții cu limfocite T-CD4+ < 500/μL, n = 2051  La gravidele care au un număr de limfocite T ≥ 200/μL, AZT p.o., începând cu săptămâna 14-34 de gestație, plus medicament i.v. pe parcursul travaliului și al nașterii plus AZT p.o. la nou-născutul până la 6 săptămâni scade transmiterea HIV cu 67,5% (de la 25,5% la 8,3%), n = 363	Anemie, granulocitopenie, miopatie, acidoză lactică, hepatomegalie cu steatoză, cefalee, greață
Lamivudină (Epivir, 2'-3'-dideoxi-2'-tiacitidină)	Autorizată	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	150 mg x 2/zi sau 300 mg/zi	Superioară monoterapiei cu AZT cu respectarea modificării numărului T-CD4+ la 495 de pacienți care au fost tratați inițial cu zidovudină și la 477 de pacienți la care s-a experimentat zidovudina. În general, numărul de limfocite T-CD4+ pentru grupul tratat cu zidovudină a fost la nivel bazal 24 de săptămâni, în timp ce, la grupul tratat cu zidovudină plus lamivudină, s-a observat o creștere de 10-50 de celule/μL peste nivelul bazal. La 54% dintre pacienți s-a constatat o scădere în evoluția spre SIDA/decese în comparație cu monoterapia cu AZT.	Hepatotoxicitate

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 114-2** MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE FRECVENT ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV (CONTINUARE)

Medicament	Status	Indicații	Doza în combinație	Date de suport	Toxicitate
<b>Inhibitori nucleozidici sau nucleotidici de revers-transcriptază (Continuare)</b>					
Emtricitabină (FTC, Emtriva)	Autorizată	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	200 mg/zi	Comparabil cu d4T asociat cu ddl și efavirenz la 571 de pacienți care nu au mai primit tratament. Similar cu 3TC în combinație cu AZT sau d4T + NNRT1 sau PI la 440 de pacienți care se simt bine cel puțin 12 săptămâni pe o schemă cu 3TC.	Hepatotoxicitate
Abacavir (Ziagen)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	300 mg x 2/zi	Abacavir + AZT + 3TC echivalent cu indinavir + AZT + 3TC în ceea ce privește supresia încărcării virale (aproximativ 60% în fiecare grup cu < 400 de copii ARN HIV/mL de plasmă) și creșterea numărului de T-CD4+ (aproximativ 100/μL în fiecare grup) la 24 de săptămâni	Reacție de hipersensibilitate (poate fi fatală), febră, erupții, greață, vărsături, stare de rău sau de oboseală, scăderea apetitului
Tenofovir	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV când este indicat tratamentul	300 mg/zi	Reducerea cu aproximativ 0,6 log a nivelului ARN HIV-1 atunci când este adăugat la tratamentul de fond la pacienții tratați anterior	Potențial pentru toxicitate renală
<b>Inhibitori nenucleozidici de revers-transcriptază</b>					
Nevirapină (Viramune)	Autorizată	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV progresive	200 mg/zi x 14 zile, apoi 200 mg/zi	Creșterea numărului de limfocite T-CD4+, scăderea nivelului ARN viral, când este utilizată în combinație cu nucleozide	Erupții cutanate, hepatotoxicitate

Efavirenz (Sustiva)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	600 mg, seara la culcare	Efavirenz + AZT + 3TC comparabil cu indinavir + AZT + 3TC în ceea ce privește supresia încărcării virale (un procent mai ridicat al grupului, efavirenz realizând o încărcătură virală < 50 de copii/mL; totuși, rata de întrerupere a tratamentului în grupul indinavir a fost neașteptat de înaltă, reprezentând cauza celor mai multe „eșecuri” de tratament); numărul de CD4+ a crescut (aproximativ 140/μL în fiecare grup) la 24 de săptămâni.	Erupții cutanate, disforieteste funcționale hepatice crescute, somnolență, vise anormale, depresie
Etravirin (Intelence)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul pacienților adulți care au primit tratament, pentru care există dovezi de replicare virală și tulpini HIV-1 rezistente la un inhibitor NNRTI și la alți agenți antiretrovirali	200 mg x 2/zi	La 24 de săptămâni, la pacienții care au primit tratament cu 1 sau mai multe mutații NNRTI sau 3 sau mai multe mutații PI la screening, 74% dintre cei care luau etravirin + tratament de fond au avut nivel al HIV < 400 de copii/mL, în comparație cu 51,5% dintre pacienții cu tratament de fond + placebo. Toți subiecții au primit darunavir/ritonavir ca parte a tratamentului de fond. Numărul de limfocite T-CD4+ a crescut cu 81 de celule/mL în brațul cu etravirin și cu 64 de celule/mL în brațul cu placebo.	Erupții cutanate

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 114-2** MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE FRECVENT ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV (CONTINUARE)

Medicament	Status	Indicații	Doza în combinație	Date de suport	Toxicitate
<b>Inhibitori de protează</b>					
Fosamprenavir (Lexiva)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	1 400 mg x 2/zi sau 700 mg + 100 mg ritonavir x 2/zi sau 1 400 mg + 200 mg ritonavir zilnic	La pacienții care nu au primit tratament anterior, amprenavir + AZT + 3TC superior combinației AZT + 3TC în ceea ce privește supresia încărcării virale (53% versus 11% cu < 400 copii ARN HIV per mililitru de plasmă la 24 de săptămâni). Răspuns similar între cele două grupuri în ceea ce privește limfocitele T CD4+. La pacienții care au primit anterior tratament, amprenavir + NRTI similar indinavirului + NRTI în ceea ce privește supresia încărcării virale (43% versus 53% cu < 400 copii ARN HIV per mililitru de plasmă la 24 de săptămâni). Răspuns superior la grupul indinavir + NNRTI în ceea ce privește limfocitele T CD4+.	Greață, vărsături, diaree, erupții, parestezii orale, teste funcționale hepatice anormale, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, anomalii lipidice, cefalee, nefrolitiază
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	400 mg/100 mg x 2/zi	În tratamentul pacienților care nu au mai primit anterior terapie, combinația lopinavir/ritonavir + d4T + 3TC este superioară nelfinavir + d4T + 3TC în ceea ce privește supresia încărcării virale (79% versus 64% cu < 400 copii ARN HIV per mililitru de plasmă la 24 de săptămâni). Numărul de limfocite T CD4+ crește în ambele grupuri.	Diaree, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, anomalii lipidice
Atazanavir (Reyataz)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	400 mg/zi 300 mg zilnic + ritonavir 100 mg zilnic când se administrează în combinație cu efavirenz	Comparabil cu efavirenz când se administrează în combinație cu AZT + 3TC, într-un studiu efectuat pe 810 pacienți care nu au primit anterior tratament. Comparabil cu nelfinavirul când se administrează în combinație cu d4T + 3TC, într-un studiu efectuat pe 467 de pacienți care nu au primit anterior tratament.	Hiperbilirubinemie, prelungirea PR, greață, vărsături, hiperglicemie, redistribuirea țesutului adipos.

Darunavir (Prezista)	Autorizat	În combinație cu ritonavir 100 mg pentru adulții care au primit tratament anterior	600 mg + 100 mg ritonavir x 2/zi, la masă	La 24 de săptămâni, pacienții cu expunere extinsă anterioară la antiretrovirale tratați cu o combinație nouă incluzând darunavir au avut o modificare $-1,89\text{-log}$ în nivelul ARN-ului viral și o creștere cu 92 de limfocite T CD4+ în comparație cu $-0,48\text{-log}$ și 17 celule în brațul de control,	Diaree, greață, cefalee
-------------------------	-----------	--	---	---	-------------------------

#### Inhibitori de intrare (de fuziune)

Maraviroc (Selzentry)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adulților infectați, tratați anterior cu HIV-1 CCR5-tropic, rezistent la mai mulți agenți antiretrovirali	150-600 mg x 2/zi, în funcție de medicația administrată concomitant (vezi textul)	La 24 de săptămâni, dintre 635 de pacienți cu virus tropic CCR5 și ARN HIV > 5 000 de copii/mL, în pofida unui tratament anterior de 6 luni cu cel puțin un agent de la 3 din cele 4 clase de medicamente antiretrovirale, 61% dintre cei randomizați cu maraviroc au ajuns la un nivel al ARN viral < 400 de copii/mL comparativ cu cei care au primit placebo	Hepatotoxicitate, nazofaringită, febră, tuse, erupții cutanate, dureri abdominale, amețeli, simptome musculoscheletice
--------------------------	-----------	--	---	---	--

#### Inhibitori de integrază

Raltegravir (Isentress)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV la pacienții tratați anterior cu dovezi că replicarea HIV-1 continuă	400 mg x 2/zi	La 24 de săptămâni, dintre 436 de pacienți cu rezistență la trei clase de medicamente, 76% dintre pacienții randomizați care au primit raltegravir au prezentat un nivel al ARN HIV < 400 de copii/mL în comparație cu 41% dintre pacienții randomizați să primească placebo	Greață, erupții cutanate
----------------------------	-----------	--	---------------	--	--------------------------

**Abrevieri:** ARC, complex legat de SIDA; NNRTI, inhibitori nenucleozidici de revers-transcriptază.



cu un alt analog nucleozidic/nucleotidic și un inhibitor nenucleozidic al revers-transcriptazei sau un inhibitor proteazic (vezi în continuare).

**Inhibitori nenucleozidici ai revers-transcriptazei** Aceste medicamente interferează cu funcția revers-transcriptazei HIV-1 prin legarea în regiuni din afara situsului activ, determinând modificări conformaționale ale enzimei pe care o inactivează. Aceste medicamente sunt foarte puternice, totuși, când sunt administrate ca monoterapie, ele determină apariția rapidă de mutații rezistenți la medicamente. În prezent, sunt disponibili pentru utilizare clinică cinci membri ai acestei clase: *nevirapina*, *delavirdina*, *efavirenz*, *etravirină* și *rilpivirine*. Aceste medicamente sunt autorizate pentru utilizare în combinație cu alte antiretrovirale.

**Inhibitori de protează** Aceste medicamente sunt puternici inhibitori selecțivi ai proteazei HIV-1 și sunt active în concentrații nanomolare. Din păcate, ca și în cazul inhibitorilor nenucleozidici de revers-transcriptază, potența lor este însoțită de apariția rapidă a izolatelor rezistente când sunt utilizate ca monoterapie. De aceea, inhibitorii de protează trebuie utilizați doar în combinație cu alte retrovirale.

**Inhibitorii intrării HIV** Aceste medicamente interferează cu legarea HIV la receptorul său sau la coreceptor, sau cu procesul de fuziune. O varietate de molecule mici care se leagă de coreceptorul HIV-1 fac în prezent obiectul unor studii clinice. Primele medicamente din această clasă pentru autorizare sunt: inhibitorul de fuziune *enfuvirtid* și inhibitorul de intrare *maraviroc*.

**Inhibitorii integrazei HIV** Aceste medicamente interferează cu integrarea ADN-ului proviral în genomul celulei gazdă. Primul agent din această clasă, *raltegravirul*, a fost autorizat în anul 2007 pentru utilizare la pacienții tratați anterior.

**ALEGEREA STRATEGIEI TERAPEUTICE ANTIRETROVIRALE** Numărul mare de agenți antiretrovirali disponibili face din terapia antiretrovirală unul dintre cele mai controversate subiecte în abordarea pacienților infectați cu HIV.

Principiile terapiei infecției cu HIV au fost formulate de o comisie de experți sponsorizată de U.S. Department of Health and Human Services (Tabel 114-3). Deciziile de tratament trebuie să țină cont de faptul că se tratează infecția cronică, iar eradicarea completă a infecției cu HIV nu a fost obținută cu ARTc disponibile în prezent. De aceea, decizia terapeutică trebuie să cântărească foarte bine beneficiile și riscurile. În prezent, un mod rezonabil de acțiune este de a iniția tratamentul antiretroviral la orice persoană cu sindrom HIV acut, la pacienții cu boală simptomatică, pacienții cu semne de afectare renală, pacienții cu infecție asimptomatică și număr de limfocite T-CD4+ < 500/μL și la pacienții cu hepatită B care au indicație de tratament pentru a evita apariția de tulpini HIV rezistente. În plus, unii specialiști recomandă o schemă de tratament de 4 săptămâni pentru persoanele neinfectate imediat după o expunere cu risc înalt la HIV (vezi în continuare). Alți specialiști recomandă tratarea tuturor pacienților infectați cu HIV cu ARTc în timp ce se așteaptă rezultatele trialurilor randomizate, controlate.

### TABELUL 114-3 PRINCIPIILE DE TRATAMENT AL INFECȚIEI CU HIV

1. Replicarea HIV în curs de desfășurare determină afectarea sistemului imunitar și progresia la SIDA
2. Nivelul plasmatic al ARN-ului viral indică mărimea replicării HIV și rata de distrugere a limfocitelor T-CD4+. Numărul limfocitelor T-CD4+ indică nivelul curent al competenței sistemului imunitar.
3. Viteza de progresie a bolii diferă de la pacient la pacient, iar decizia terapeutică trebuie individualizată pe baza nivelului plasmatic al ARN-ului viral și al numărului de limfocite T-CD4+.
4. Inhibarea maximă a replicării virale este scopul tratamentului; cu cât inhibarea este mai mare, cu atât scade probabilitatea de apariție a cvasispeciilor rezistente la medicamente.
5. Cele mai eficiente strategii terapeutice implică inițierea simultană a combinațiilor de medicamente anti-HIV eficace cu care pacientul nu a fost tratat anterior și care nu au rezistență încrucișată cu agenții retrovirali pe care pacientul i-a primit deja.
6. Medicamentele antiretrovirale în combinație se utilizează în funcție de schema de administrare optimă.
7. Numărul medicamentelor disponibile este limitat. Orice decizie de tratament antiretroviral are un impact pe termen lung asupra opțiunilor viitoare pentru pacient.
8. Femeile trebuie să primească tratamentul antiretroviral optim indiferent dacă sunt gravide sau nu.
9. Aceleași principii se aplică pentru copii și adulți. Tratamentul copiilor infectați cu HIV implică atât considerații farmacologice, virusologice, cât și imunologice unice.
10. Complanța este o parte importantă a asigurării efectului maxim al tratamentului aplicat. Cu cât este mai simplă schema de tratament, cu atât este mai ușor pentru pacient să fie compliant.

**Sursă:** modificat după *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS, și the Henry J. Kaiser Family Foundation.

Când se ia decizia de inițiere a tratamentului, medicul trebuie să hotărască ce medicamente va administra pacientului. Cele mai comune două opțiuni pentru terapia inițială, aplicate în prezent sunt: (1) doi analogi nucleozidici/nucleotidici (de obicei, tenofovir sau abacavir și lamivudine sau emtricitabină), combinate cu un inhibitor proteazic; sau (2) doi analogi nucleozidici/nucleotidici și un inhibitor nenucleozidic de revers-transcriptază. În prezent, nu există date clare pe care să se bazeze deosebirea între aceste două abordări. După inițierea terapiei, se așteaptă o reducere de 1-log (de zece ori) a nivelului ARN-ului HIV, într-o perioadă de 1-2 luni; la o scădere a nivelului plasmatic al ARN-ului viral la < 50 de copii/mL și o creștere a numărului de limfocite T-CD4+ de 100-150/μL în primul an. Eșecul obținerii și apoi al menținerii unui nivel al ARN-ului viral



## **TABELUL 114-4 INDICAȚII PENTRU MODIFICAREA TERAPIEI ANTIRETROVIRALE LA PACIENȚII INFECTAȚI CU HIV<sup>a</sup>**

O scădere de cel puțin 1-log a nivelului plasmatic al ARN-ului HIV în 4 săptămâni de la inițierea tratamentului

O creștere reproductibilă semnificativă (de trei ori sau mai mult) de la nivelul plasmatic minim al ARN-ului viral care nu se poate atribui infecției intercurrente, vaccinării sau metodologiei de testare

Scăderea persistentă a numărului de limfocite T-CD4+

Deteriorarea stării generale

Efecte secundare

<sup>a</sup> În general, o modificare trebuie să implice inițierea unui tratament cu minim 2 medicamente considerate a fi eficiente pentru pacientul respectiv, cu excepția cazului în care schimbarea tratamentului este impusă de toxicitatea medicamentului, când este suficientă o singură substituție.

**Sursă:** *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*, USPHS.

la  $< 50$  copii/mL este un indicator pentru schimbarea terapiei. Alte motive de modificare a terapiei sunt redate în Tabelul 114-4. Când tratamentul se modifică din cauza eșecului tratamentului, este important să se încerce o schemă cu cel puțin două medicamente noi. În cazul pacienților la care tratamentul trebuie modificat din cauza efectelor secundare ale medicamentelor, este necesară înlocuirea simplă a unui medicament.

**Tratamentul infecțiilor secundare și al neoplasmelor** Este specific pentru fiecare infecție sau neoplasm (vezi Cap. 189, în HPIM-18).

### **Profilaxia infecțiilor secundare**

(Vezi și Tabelul 189-10, pag. 1544-1546, în HPIM-18)

Profilaxia primară este în mod clar indicată pentru pneumonia cu *P. jiroveci* (în special când numărul de limfocite T-CD4+ scade la  $< 200/\mu\text{L}$ ), infecția cu complexul *M. avium*, la pacienți cu număr de limfocite T-CD4+  $< 50/\mu\text{L}$ , și infecții cu *M. tuberculosis* la pacienții cu PPD pozitiv și anergie dacă prezintă risc crescut de TBC. Vaccinarea cu vaccin antigripal sau antipneumococic (vaccin polizaharidic) se recomandă, în general, pentru toți pacienții; poate fi nevoie de repetarea vaccinului la pacienții cu limfocite T-CD4+  $< 200/\mu\text{L}$  al căror număr crește la  $> 200/\mu\text{L}$  (Tabel 189-10, pag. 1544-1546, în HPIM-18). Profilaxia secundară, când este disponibilă, se recomandă pentru fiecare infecție virtuală pe care o poate prezenta pacientul infectat cu HIV, până când acesta se recuperează din punc de vedere imunologic.

### **■ HIV ȘI LUCRĂTORII DIN DOMENIUL SANITAR**

Există un risc mic, dar clar, ca un lucrător medical să se infecteze cu HIV ca urmare a unei înțepături cu acul de seringă, a expunerii largi de mucoase, a expunerii unor plăgi deschise la secreții sau produse de sânge infectate cu HIV. Riscul de transmitere a HIV după înțeparea pielii cu un obiect contaminat cu sânge de la o persoană cu infecție HIV cunoscută este de aproximativ 0,3%,

comparativ cu riscul de hepatită B, care este de 20-30% în cazul unui incident similar. Profilaxia postexpunere pare să fie eficientă în scăderea probabilității de infectare prin expunerea accidentală a lucrătorilor din domeniul sanitar. Un grup de lucru al U.S. Public Health Service recomandă începerea chimioprofilaxiei cât mai repede posibil după expunerea ocupațională. Cu toate că schemele de tratament profilactic rămân un subiect de dezbatere, U.S. Public Health Service recomandă: (1) o combinație de doi inhibitori analogi nucleozidici de revers-transcriptază administrată 4 săptămâni pentru expunerea de rutină, sau (2) o combinație de doi inhibitori analogi nucleozidici de revers-transcriptază, plus un al treilea medicament, administrată 4 săptămâni pentru expunerile cu risc înalt sau alte tipuri de expuneri complicate. Majoritatea medicilor administrează această ultimă schemă în toate cazurile în care se ia decizia de tratament. Indiferent de schema folosită, tratamentul trebuie inițiat cât mai curând după expunere.

Profilaxia expunerii este cea mai bună strategie și include urmarea precauțiilor universale și mănuierea adecvată a potențialelor obiecte contaminate.

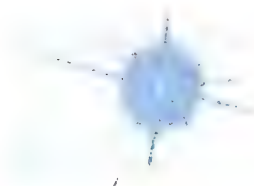
Transmiterea TBC este un alt risc potențial pentru toți lucrătorii din domeniul sanitar, inclusiv cei care lucrează cu pacienți infectați cu HIV. Fiecare lucrător trebuie să-și cunoască statusul PPD, care trebuie verificat anual.

## ■ VACCINURI

Un studiu clinic recent desfășurat în Thailanda a demonstrat existența unei protecții moderate (eficiență 31%) împotriva infectării cu HIV. Dar acest grad modest de eficacitate nu justifică implementarea vaccinării; investigațiile active continuă în urmărirea obținerii unui vaccin anti-HIV sigur și eficient.

## ■ PROFILAXIE

Educația, consilierea și modificarea comportamentului, ca și folosirea corectă a prezervativelor în situațiile cu risc reprezintă bazele fundamentale ale eforturilor de prevenire. Evitarea împrumutării acelor de către cei care folosesc droguri injectabile este esențială. Dacă este posibil, mamele HIV-pozitive nu trebuie să-și alăpteze copilul, deoarece virusul poate fi transmis la copil pe această cale. În societățile în care întreruperea alăptării la sân nu este posibilă, tratamentul mamei reduce mult șansele de transmitere. Studii recente au demonstrat rolul important al circumciziei, recomandată medical la bărbații adulți, în prevenirea infecției HIV transmise pe cale heterosexuale. În plus, gelurile vaginale, care conțin substanțe antiretrovirale, ca și profilaxia preexpunere la homosexuali sau la bărbații și femeile cu comportament riscant s-au dovedit proceduri eficiente de prevenție când schemele de tratament sunt respectate. În sfârșit, tratamentul partenerului infectat cu HIV în cuplurile heterosexuale discordante s-a dovedit foarte eficient în prevenirea transmiterii HIV la partenerul neinfestat.



Pentru mai multe informații, vezi Fauci A.S., Lane H.C.: Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders, cap. 189, pag. 1506, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 115

## Infestațiile fungice

### ■ CONSIDERAȚII GENERALE

- Drojdiile (de exemplu, *Candida*, *Cryptococcus*) pot să apară microscopic ca forme rotunjite, înmugurite; mucegaiurile (de exemplu, *Aspergillus*, *Rhizopus*) apar ca forme filamentoase (hife), iar fungii dimorfici (de exemplu, *Histoplasma*) sunt sferici în țesuturi, dar cresc ca mucegaiuri în mediul exterior.
  - Fungii *endemici* (de exemplu, *Coccidioides*) nu fac parte din flora microbiană normală a omului și infestază gazda pe cale inhalatorie.
  - Fungii *oportuniști* (de exemplu, *Candida* și *Aspergillus*) invadează gazda din localizările normale de colonizare (de exemplu, mucoase sau tractul GI).
- Diagnosticul definitiv al oricărei infestații fungice necesită identificarea histopatologică a agentului patogen care a invadat țesutul și dovada răspunsului inflamator care însoțește infestația.

### ■ AGENȚII ANTIFUNGICI

#### Amfotericina B (AmB)

AmB este un agent antifungic cu spectru larg de acțiune, dar cu o toxicitate semnificativă, efectele sale secundare incluzând nefrotoxicitate, febră, frisoane și greață.

- AmB are activitate fungicidă și este disponibil doar pentru administrare parenterală.
- Formulele lipidice nu prezintă nefrotoxicitate și reacții la perfuzie; însă rămâne de stabilit dacă există diferențe semnificative în ceea ce privește eficiența între forma deoxicolat și formulele lipidice.

#### Azoli

Acești compuși acționează prin inhibarea sintezei ergosterolului în peretele celular fungic, având o activitate fungistatică. Azolii au o activitate nefrotoxică redusă sau absentă și sunt disponibili în preparate cu administrare per os.

- *Fluconazolul*: poate fi administrat per os sau intravenos, are un timp de înjumătățire lung și penetrează în majoritatea lichidelor corpului, inclusiv în lichidul ocular și LCR.
  - Toxicitatea este minimă, putând include hepatotoxicitate (de obicei, reversibilă) și – la doze mari – alopecie, slăbiciune musculară, gură uscată și gust metallic.
  - Fluconazolul se administrează în meningita coccidioidală și în cea criptococică, în candidoză, dar este inefficient în aspergiloză sau mucormicoză.
  - Este eficient ca profilaxie antifungică la pacienții cu transplant de măduvă hematogenă sau hepatic cu risc înalt.
- *Voriconazolul*: disponibil în formule cu administrare per os sau i.v., voriconazolul este medicamentul de elecție în aspergiloză și are un spectru de acțiune mai larg decât fluconazolul împotriva speciilor de *Candida* (*C. glabrata* și *C. krusei*). De asemenea, este activ pe *Scedosporium* și *Fusarium*.
  - Dezavantajele voriconazolului (comparativ cu fluconazolul) include: interacțiuni medicamentoase multiple, hepatotoxicitate, erupții cutanate

(inclusiv fotosensibilitate), tulburări de vedere și necesitatea monitorizării nivelurilor medicamentului.

- Deoarece este monitorizat complet la nivelul ficatului, este necesară ajustarea dozelor în cazul insuficienței hepatice. În insuficiența renală nu este necesară această ajustare, dar formulele parenterale nu se administrează la pacienții cu insuficiență renală severă, având în vedere prezența ciclodextrinei.
- **Itraconazolul:** disponibil în formule cu administrare per os sau i.v., itraconazolul este medicamentul de elecție în blastomicoza și histoplasmoza ușoare și moderate. Este aprobat de Food and Drug Administration (FDA) pentru administrarea la pacienții neutropenici febrili. Dezavantajele itraconazolului includ: penetrarea scăzută în LCR, utilizarea ciclodextrinei atât în preparatele orale, cât și în cele i.v., absorbția variabilă a medicamentului ambalat în capsule și necesitatea monitorizării nivelurilor sangvine la pacienții cărora li se administrează capsule pentru micoze diseminate.
- **Posaconazolul:** aprobat pentru profilaxia aspergilozei și a candidozei la pacienții imunocompromiși cu risc înalt, posaconazolul este eficient și împotriva speciilor de *Candida* rezistente la fluconazol; poate fi util și ca terapie de salvare în unele infestații fungice.

### Echinocandinele

Echinocandinele, care includ caspofungin, anidulafungin și micafungin, acționează prin inhibarea  $\beta$ -1,3-glucan sintetazei, care este necesară sintezei peretelui celular fungic. Acești agenți sunt considerați fungicizi pentru *Candida* și fungistatici pentru *Aspergillus*.

- Aflați printre cei mai siguri agenți antifungici, echinocandinele au o activitate fungicidă cu spectru larg împotriva tuturor speciilor de *Candida*, iar caspofunginul este util ca terapie de salvare în aspergiloză.
- Dacă anidulafunginul sau micafunginul sunt utilizate în combinație cu ciclosporina, nu este necesară ajustarea dozelor niciunui dintre medicamente.

### Flucitozina

Flucitozina are o penetrare foarte bună în LCR, dar dezvoltarea rezistenței a făcut ca acest medicament să fie utilizat aproape întotdeauna în combinație cu AmB (de exemplu, pentru meningita criptococică). Efectul secundar cel mai important este supresia măduvei hematopoietice.

### Griseofulvina și terbinafina

Griseofulvina este un medicament util în tratamentul anumitor tipuri de dermatofitii; terbinafina este eficientă în tratamentul onicomicozei și al dermatofitiilor, fiind la fel de eficientă ca itraconazolul.

### Agenți topici

Multe clase de medicamente sunt utilizate pentru tratamentul topic al infestațiilor fungice cutanate comune: azoli (de exemplu, clotrimazol, miconazol), agenți polienici (de exemplu, nystatin) și alte clase (de exemplu, ciclopirox olamină, terbinafină).

## ■ CANDIDOZA

### Microbiologie și epidemiologie

*Candida* este un fung de dimensiuni mici, cu perete subțire, ovoidal, care se reproduce prin înmugurire și care apare în țesuturi sub trei forme: blastospori, pseudohife și hife.



- *Candida* este ubicuitară în natură și populează tractul GI, tractul genital la femeie și pielea. Diseminarea se produce de pe suprafața colonizată cu un număr mare de microorganisme (ca rezultat al supresiei bacteriene prin administrarea de medicamente antibacteriene) în fluxul sanguin.
- *Candida albicans* este cel mai frecvent agent etiologic al candidozei, dar speciile non-*albicans* (de exemplu, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) cauzează în prezent aproximativ 50% dintre toate cazurile de candidemie și candidoză diseminată.
  - Speciile de *Candida* reprezintă a patra cea mai frecventă hemocultură izolată la pacienții spitalizați în SUA.
  - Pacienții cu sistem imunitar compromis, cei cu catetere, cu arsuri grave și nou-născuții cu greutate mică la naștere au risc crescut pentru diseminare hematogenă.

## Manifestări clinice

Severitatea candidozelor variază de la forme ușoare până la forme care pun viața pacientului în pericol, cu infestarea organelor profunde, aflate la polul cel mai sever al spectrului.

- *Candidoza mucocutanată: candidoza orală* se caracterizează prin placarde albe, aderente, nedureroase, discrete sau confluențe la nivelul cavității bucale, al limbii sau al esofagului.
  - *Candidoza vulvovaginală* produce prurit, durere și o secreție vaginală care conține flocoane albe.
  - Alte infestații cutanate includ: paronichia, balanita și intertrigo (iritație eritematoasă cu pustule la nivelul pliurilor pielii).
  - *Candidoza mucocutanată cronică* este o infestație eterogenă a părului, a unghiilor, a pielii și a mucoaselor, în pofida terapiei, și se asociază cu un sistem imunitar disfuncțional.
- *Candidozele invazive profunde*: aceste infestații sunt cel mai frecvent produse prin însămânțarea hematogenă a organelor în timpul candidemiei, dar se pot produce și prin contiguitate, în urma distrugerii barierelor anatomice normale (de exemplu, infestație renală asociată unui cateter urinar).
  - Aproape orice organ poate fi infestat, dar creierul, corioretina, inima și rinichii sunt cel mai frecvent afectați. Cu excepția pacienților neutropenici, ficatul și splina sunt cel mai rar afectate.
  - La nivelul pielii, pot apărea leziuni macronodulare.
  - Infestarea corioretinei sau a tegumentului reprezintă un factor predictor pentru formarea de abcese în organele profunde prin însămânțare hematogenă generalizată.



## Diagnostic

Aspectul cel mai provocator al diagnosticului este de a determina care dintre pacienți au boală diseminată hematogen; identificarea *Candidei* în spută, urină sau catetere peritoneale reflectă mai degrabă colonizarea decât infestarea profundă.

- Diagnosticul de candidoză se stabilește prin vizualizarea pseudohifelor sau a hifelor în prezența inflamației pe probe clinice adecvate.
- Testul cu  $\beta$ -glucan are valoare predictivă negativă de aproximativ 90% și ajută la excluderea bolii diseminate.

**TRATAMENT**      **Candidoza**

- *Candidoza mucocutanată*: azolii sunt medicamentele de elecție, iar nistatinul reprezintă o alternativă.
  - Când este posibil, se pot aplica agenți topici.
  - Tratatamentul oral se recomandă în candidoza vulvovaginală (fluconazol, 150 mg p.o., doză unică) și esofagiană (fluconazole, 100-200 mg/zi, sau itraconazol, 200 mg/zi).
- *Candidemia și suspiciunea de candidoză diseminată*: toți pacienții cu candidemie trebuie tratați cu un agent antifungic sistemic cel puțin 2 săptămâni după ultima cultură pozitivă.
  - Sunt eficiente AmB în formule lipidice, echinocandinele și fluconazolul sau voriconazolul; niciunul dintre acești agenți nu este superior celorlalți.
  - Alegerea medicamentului antifungic depinde de profilul epidemiologic local și de sensibilitate.
  - Pacienții neutropenici sau instabili hemodinamic trebuie tratați cu un antifungic cu spectru larg (de exemplu, AmB, echinocandine) până la identificarea agentului patogen și evaluarea răspunsului clinic.
  - Fluconazolul este preferat pentru pacienții non-neutropenici sau stabili hemodinamic, când rezistența la azoli nu este considerată posibilă.
  - Când este posibil, materialele străine (de exemplu, catetere) trebuie îndepărtate sau înlocuite.
  - Toți pacienții cu candidemie trebuie să fie examinați de medicul oftalmolog din cauza ratei crescute a endoftalmitei candidozice, care poate impune vitrectomie parțială.
  - Endocardita candidozică se tratează cu antifungice administrate pe termen lung și înlocuirea valvei afectate (vezi [Cap. 89](#)).
  - Meningita candidozică este adeseori tratată cu un polien plus flucitozina.
  - Tratatamentul eficient al candidozei asociate cu un dispozitiv de protezare (de exemplu, o articulație artificială) constă aproape în toate cazurile în îndepărtarea materialului infestat urmată de tratament antifungic pe termen lung.

**Profilaxie**

Primitorii unui transplant alogen de celule stem sau de ficat primesc în mod tipic profilaxie cu fluconazole (400 mg/zi). Unii specialiști recomandă profilaxie antifungică și pentru pacienții cu neutropenie.

**■ ASPERGILOZA****Microbiologie și epidemiologie**

*Aspergillus* este un mucegai cu hife septate care se ramifică la un unghi de 45° și are un mare număr de conidii (spori). Toate speciile de *Aspergillus* sunt ubiquitare și în mod tipic se dezvoltă pe vegetale în descompunere și în așternuturile de pat. *Aspergillus fumigatus* este responsabil de cele mai multe cazuri de aspergiloză invazivă, de aproape toate cazurile de aspergiloză cronică și de majoritatea sindroamelor alergice.



- Inhalarea de spori este frecventă; doar o expunere intensă cauzează boala la o persoană sănătoasă, imunocompetentă.
- Factorii principali de risc pentru aspergiloza invazivă sunt neutropenia gravă și administrarea de corticosteroizi.
- Pacienții cu aspergiloză pulmonară cronică au un spectru larg de boli pulmonare preexistente (de exemplu, tuberculoză, sarcoidoză).

### Manifestări clinice

Peste 80% dintre cazurile de boală invazivă implică plămânii; la pacienții cu sistem imunitar compromis semnificativ, poate fi implicat orice organ.

- *Aspergiloza pulmonară invazivă*: pacienții pot fi asimptomatici sau pot prezenta febră, tuse, disconfort toracic, hemoptizie și dispnee.
  - Formele acute și subacute au o evoluție de sub o lună și, respectiv, 1-3 luni.
  - Diagnosticul timpuriu necesită un grad mare de suspiciune, screening pentru antigene circulante (în leucemie) și CT toracic de urgență.
- *Sinuzita invazivă*: pacienții prezintă febră, disconfort nazal sau facial și secreție nazală. Sinusurile sunt implicate în 5-10% dintre cazurile de aspergiloză invazivă; afectarea sinusurilor este probabilă în special la pacienții cu leucemie și la primitorii unui transplant de celule stem hematopoietice.
- *Aspergiloza diseminată*: *Aspergillus* diseminează de la plămân la creier, tegumente, glandă tiroidă, oase și alte organe, după ce pacientul dezvoltă leziuni cutanate și starea clinică se deteriorează într-o perioadă de 1-3 zile, cu febră și semne de septicemie ușoară. Hemoculturile sunt de obicei negative.
  - *Aspergiloza cerebrală*: apar frecvent leziuni unice sau multiple, infarcte hemoragice și abcese cerebrale. Manifestările clinice pot fi acute sau subacute, cu modificarea stării de spirit, semne focale, convulsii și o deteriorare a stării mintale. RMN-ul este cea mai utilă investigație imagistică.
  - *Aspergiloza cutanată*: diseminarea agentului patogen *Aspergillus* poate afecta și tegumentele, manifestându-se prin zone eritematoase sau violacee, nedureroase, care evoluează către escare necrotice.
- *Aspergiloza pulmonară cronică*: pacientul dezvoltă una sau mai multe cavități care se măresc în luni sau ani, cu simptome pulmonare, stare de oboseală și scădere în greutate. Apar frecvent infiltrate pericavitare și cavități multiple. În absența tratamentului, poate apărea fibroza pulmonară.
- *Aspergilomul*: în 20% dintre cavitățile toracice reziduale cu diametrul  $\geq 2,5$  cm se poate dezvolta un bulgăre de hife; poate apărea o hemoptizie extrem de gravă.
- *Sinuzita cronică*: pacientul poate prezenta unul dintre următoarele manifestări clinice: un aspergilom în sinusul maxilar, sinuzită invazivă cronică lent distructivă sau sinuzită granulomatoasă cronică.
- *Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA)*: este o reacție de hipersensibilitate care duce la infiltrate bronșice, crize de tuse și dispnee, care afectează în special pacienții cu astm bronșic sau fibroză chistică. De obicei, nivelul IgE total este  $> 1\ 000$  UI/mL.

### Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe culturi, teste moleculare, teste pentru detectarea antigenelor și metode histopatologice; aproximativ 40% dintre cazurile de aspergiloză invazivă sunt diagnosticate la autopsie.



- Culturile pot da rezultate fals-pozitive (de exemplu, la pacienții cu colonizare pe cale aeriană) sau fals-negative; doar 10-30% dintre pacienții cu *Aspergillus* invaziv au o cultură pozitivă în orice moment.
- Testul de depistare a antigenului galactomannan în serul pacienților cu risc crescut este cel mai bine să fie făcut prospectiv, rezultatele pozitive prece-dând manifestările clinice ale bolii; pot apărea rezultate fals-pozitive (de exemplu, din cauza anumitor combinații de antibiotice  $\beta$ -lactamice/inhibi-toare de  $\beta$ -lactamază).
- Semnul haloului la CT toracic de înaltă rezoluție (aspect localizat de sticlă șlefuită, reprezentând un infarct hemoragic în jurul unui nodul) sugerează diagnosticul.

**TRATAMENT****Aspergiloza**

- Vezi Tabelul 115-1 pentru tratamentele și dozele recomandate.
  - Durata tratamentului în cazul pacienților cu aspergiloză invazivă variază de la aproximativ 3 luni până la câțiva ani, în funcție de gazdă și de răspuns.
  - Aspergiloza pulmonară cavitărilor cronică necesită probabil tratament pe toată viața.
- Tratamentul chirurgical este important în unele forme de aspergiloză (de exemplu, bulgări fungici în sinusul maxilar, aspergilom unic, boală invazi-vă a osului, a valvei cardiac, a creierului sau a sinusurilor).

**Evoluție**

Aspergiloza invazivă este curabilă dacă sistemul imunitar revine la normal, în timp ce formele alergice și cronice nu se vindecă. Rata generală de mortali-tate este de aproximativ 50% cu tratament, dar boala este fatală în absența tra-tamentului.

**■ CRIPTOCOCOZA****Microbiologie și epidemiologie**

*Cryptococcus* este un fung asemănător drojdiilor. *C. neoformans* și *C. gattii* sunt patogene pentru om și determină criptococoza; majoritatea laboratoare-lor clinice nu pot face distincție între aceste specii.

- Pe plan global, sunt raportate aproximativ un milion de cazuri, cu > 600 000 de decese anual.
- Criptococoza este rară la indivizii imunocompetenți.
- *C. neoformans* se găsește în solul contaminat cu excremente de porumbei, iar *C. gattii* a fost izolat în frunzele căzute de la eucalypt. În majoritatea ca-zurilor, infestația este dobândită prin inhalare, ceea ce duce la infestație pul-monară.

**Manifestări clinice**

Manifestările clinice ale criptococozei reflectă localizarea infestației care, de obicei, implică SNC și/sau plămâni.

- Afectarea SNC determină cel mai frecvent meningoencefalita, cu cefalee, fe-bră, stare de letargie, deficite senzoriale și de memorie, pareză de nervi cra-nieni, tulburări de vedere și meningism (absent în unele cazuri), care dureau-ză câteva săptămâni.



TABELUL 115-1 TRATAMENTUL ASPERGILOZEI

Indicație	Tratament primar	Nivel al dovezilor <sup>a</sup>	Precauții	Tratament secundar	Observații
Boală invazivă <sup>b</sup>	Voriconazol	AI	Interacțiuni medicamentoase (în special cu rifampicină), insuficiență renală (doar i.v.)	AmB, caspofungin, posaconazol, micafungin	Ca terapie primară, voriconazolul are cu 20% mai multe răspunsuri ca AmB. Dacă profilaxia cu azoli nu dă rezultate, nu se știe sigur dacă este necesară schimbarea clasei de medicamente
Profilaxie	Posaconazol, itraconazol soluție	AI	Diaree și vărsături în cazul itraconazolului, interacțiuni cu vin-cristină	Micafungin, AmB aerosolizat	În unele centre, se monitorizează nivelurile plasmatice ale posaconazolului și ale itraconazolului
ABPA	Itraconazol	AI	Interacțiuni cu unii glucocorticoizi, inclusiv în cazul preparatelor inhalatorii	Voriconazol, posaconazol	Tratamentul pe termen lung este util la majoritatea pacienților. Nu există dovezi care să demonstreze că tratamentul modifică evoluția la bronșiectazie/fibroză
Aspergilom unic	Intervenție chirurgicală	BII	Boală multicavitară: rezultat nefavorabil al chirurgiei; este de preferat tratamentul medical	Itraconazol, voriconazol, AmB intracavitar	O cavitate unică cu un aspergilom trebuie rezecată
Aspergiloză pulmonară cronică <sup>b</sup>	Itraconazol, voriconazol	BII	Absorbție scăzută a capsulelor cu inhibitori ai pompei de protoni sau blocante H <sub>2</sub>	Posaconazol, AmBi.v., micafungin i.v.	Rezistența poate apărea în timpul tratamentului, în special dacă nivelul plasmatic al medicamentului este subterapeutic

<sup>a</sup> Nivelurile de dovezi sunt cele utilizate în ghidurile de tratament [Walsh T. J. și colab.: *Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. Clin Infect Dis 46:327, 2008].

<sup>b</sup> Pentru acești pacienți, este necesar un consult de boli infecțioase.

**Notă:** doza pentru administrarea p.o. este de obicei 200 mg x 2/zi pentru voriconazol și itraconazol și 400 mg x 2/zi pentru posaconazol. Doza de voriconazol pentru administrarea i.v. este 6 mg la 12 ore interval (doza de încărcare), urmată de 4mg/kg la 12 ore. Monitorizarea plasmatică este utilă pentru optimizarea dozajului. Caspofunginul se administrează astfel: 70 mg ca doză de încărcare și apoi 50 mg/zi; unii specialiști recomandă 70 mg/zi pentru pacienții cu greutate > 80 kg, iar în caz de disfuncție hepatică, doza se scade. În cazul micofunginului, se administrează 50 mg/zi pentru profilaxie și cel puțin 150 mg/zi pentru tratament; acest medicament încă nu este aprobat de FDA. Dacă este tolerat, AmB deoxicolat este administrat în doza de 1 mg/kgcorp. Pentru a minimiza disfuncția renală, sunt disponibile câteva strategii. Doza pentru AmB în complex lipidic este 3 mg/kgcorp (AmBisome) sau 5 mg/kgcorp (Abelcet). Sunt disponibile diferite scheme de tratament pentru AmB aerosolizat, dar nu sunt aprobate de FDA. Alte aspecte care pot modifica doza sau calea de administrare includ: vârsta, alte medicamente administrate concomitent, afectarea hepatică, renală sau intestinală și tolerabilitatea medicamentului.

- Criptococoza pulmonară este, în general, asimptomatică, dar uneori pot apărea tuse, spută în exces și dureri toracice. *Criptococoamele* sunt mase pulmonare granulomatoase asociate infestației cu *C. gattii*.
- Leziunile cutanate sunt frecvente la pacienții cu criptococoză diseminată și pot fi foarte variabile, incluzând papule, plăci, purpură, vezicule, leziuni asemănătoare tumorilor și erupții.

### Diagnostic

Diagnosticul necesită demonstrarea prezenței *C. neoformans* într-un țesut steril în mod normal (de exemplu, culturi pozitive în LCR și sânge).

- Un frotiu colorat cu cerneală de India, obținut din LCR, este un test diagnostic rapid, dar poate da rezultate negative dacă încărcătura fungică este scăzută.
- Detectarea antigenului criptococic în LCR și/sau ser este o dovadă puternică de criptococoză; aceste teste sunt adeseori negative în criptococoza pulmonară.

### TRATAMENT Criptococoza

- Pacienți imunocompetenți
  - Criptococoza pulmonară se tratează cu fluconazol (200-400 mg/zi), 3-6 luni.
  - În criptococoza extrapulmonară, se administrează inițial AmB (0,5-1 mg/kgcorp zilnic, 4-6 săptămâni).
  - Criptococoza cerebrală se tratează în faza de inducție cu AmB (0,5-1 mg/kgcorp zilnic, 4-6 săptămâni), urmată de un tratament de consolidare prelungit cu fluconazol (400 mg/zi).
  - Meningoencefalita se tratează cu AmB (0,5-1 mg/kgcorp) plus flucitozină (100 mg/kgcorp) zilnic, 6-10 săptămâni sau aceleași medicamente, în aceleași doze, pentru 2 săptămâni, apoi fluconazol (400 mg/zi) pentru 10 săptămâni.
- La pacienții imunosupresați, se administrează aceeași schema inițială cu excepția faptului că terapia de menținere cu fluconazol se administrează pe o perioadă prelungită (uneori toată viața) pentru a preveni recidivele.
  - Pacienții infectați cu HIV și criptococoză cerebrală primesc de obicei tratament cu AmB (0,7-1 mg/kgcorp zilnic) plus flucitozină (100 mg/kgcorp zilnic) cel puțin 2 săptămâni, urmat de fluconazol (400 mg/zi) pentru 10 săptămâni și apoi terapie de menținere pe toată viața cu fluconazol (200 mg/zi).
  - Un tratament alternativ implică fluconazol (400-800 mg/zi) plus flucitozină (100 mg/kgcorp zilnic), 6-10 săptămâni, apoi terapie de menținere cu fluconazol (200 mg/zi).

### ■ MUCORMICOZA

#### Microbiologie și epidemiologie

Mucormicoza este cauzată de fungi din ordinal Mucorales, cel mai frecvent *Rhizopus oryzae*; în pofida numelui bolii, speciile *Mucor* sunt doar rareori cauza.



- Mucorales sunt microorganisme compuse din hife extinse (cu diametrul cuprins între 6 și 30  $\mu\text{m}$ ), cu pereți subțiri, asemănătoare unor benzi, aseptate, care se ramifică în unghiuri drepte.
- Acești fungi ubicuitari în mediu afectează în primul rând pacienții cu diabet zaharat, cu alterări ale funcției fagocitare (de exemplu, asociate cu neutropenia sau tratament cu glucocorticoizi) sau care urmează tratament cu deferoxamină pentru sindroamele de încărcare cu fier.

### Manifestări clinice

Mucormicoza este extrem de invazivă și progresivă, cu o rată a mortalității > 40%. Boala este de obicei clasificată în funcție de localizare.

- *Mucormicoza rinocerebrală*: este cea mai comună formă a bolii; inițial, pacienții prezintă simptome nespecifice care includ: dureri și paretezii oculare sau faciale, urmate de apariția sufuziunilor conjunctivale, vedere încețoșată și edemul țesuturilor moi.
  - Dacă nu este tratată, infestația se poate extinde din sinusul etmoidal la orbită, afectând funcția mușchilor extraoculari; apare chemosis și proptosis.
  - Aspectul țesutului infestat poate progresa de la normal la eritematos, violaceu și apoi apar escare necrotice de culoare neagră.
- *Mucormicoza pulmonară*: este a doua cea mai comună manifestare a bolii; pacientul prezintă în mod tipic febră, dispnee, tuse și dureri toracice. Angioinvazia determină necroză, cavitație și/sau hemoptizie. Diagnosticul diferențial cu aspergiloza este foarte important deoarece tratamentul este diferit; prezența a  $\geq 10$  noduli pulmonari, efuziunea pleurală sau sinuzita concomitente fac mai probabil diagnosticul de mucormicoză.
- *Mucormicoza cutanată*: cauzată de implantarea externă sau de diseminarea hematogenă, fasciita necrozantă determinată de mucormicoză are o rată de mortalitate de aproximativ 80%.
- *Mucormicoza diseminată hematogen*: infestația poate disemina de la orice focar infecțios primar la orice organ, dar cel mai frecvent se produce în creier (cu o rată a mortalității de aproape 100%).



### Diagnostic

Deși diagnosticul definitiv necesită o cultură pozitivă dintr-o zonă sterilă în mod normal, o cultură pozitivă dintr-un lichid nesteril [de exemplu, sputa sau lichidul de lavaj bronhoalveolar (BAL)] la un pacient cu istoric clinic consistent impune tratament prompt în așteptarea confirmării diagnosticului.

- Faptul că doar 50% dintre pacienți au culturi pozitive este cauzat, în parte, de omorârea microorganismelor în timpul omogenizării țesutului, operațiune necesară pentru prepararea culturii.
- Laboratorul trebuie anunțat că se suspicionează mucormicoza, astfel încât să fie cultivate secțiunile de țesut în locul omogenatelor.

### TRATAMENT

#### Mucormicoza

- Tratamentul cu succes al mucormicozei necesită patru pași: (1) diagnostic precoce; (2) dacă este posibil, tratarea bolilor subiacente; (3) debridare chirurgicală; (4) tratament antifungic prompt.

- Agentul antifungic de elecție în mucormicoză este AmB(AmB deoxicolat, 1-1,5 mg/kg zilnic; sau AmB lipozomală 5-10 mg/kg zilnic).
  - Date retrospective limitate sugerează că tratamentul cu o combinație de echinocandine și AmB lipozomală este mult mai eficient.
  - Deși posaconazolul are *in vitro* activitate împotriva Mucorales, doar câteva studii clinice susțin acest lucru.
  - Studiile clinice inițiale sugerează că AmB lipozomală combinată cu deferasirox (un chelator de fier cu acțiune fungicidă pe isolate de Mucorales; 20 mg/kgcorp p.o. zilnic, 2-4 săptămâni) îmbunătățesc rata de supraviețuire.
  - Tratamentul trebuie continuat până la (1) rezoluția semnelor și a simptomelor infestației, (2) rezoluția sau stabilizarea semnelor radiografice sechelare ale bolii la examinarea imagistică seriată, (3) rezoluția imunosupresiei subiacente.

## ■ HISTOPLASMOZA

### Microbiologie și epidemiologie

*Histoplasma capsulatum*, un fung dimorfic, cauzează histoplasmoza.

- Miceliile sunt infecțioase și poartă micro- și macroconidii. Microconidiile ajung în alveole prin inhalare și sunt transformate aici în forme înmugurite. În timp, apare o reacție granulomatoasă; la pacienții cu afectare a imunității celulare, infestația poate disemina.
- Histoplasmoza este cea mai frecventă micoză endemică în America de Nord, dar apare și în America de Sud și Centrală, Africa și Asia. În SUA, histoplasmoza este endemică în valea fluviilor Ohio și Mississippi.
- Acest fung se găsește în sol, în special în cel îngrășat cu excremente de păsări și lilieci.

### Manifestări clinice

În funcție de intensitatea expunerii, de statusul imunitar al persoanei expuse și de arhitectura pulmonară a gazdei, boala poate varia de la asimptomatică la extrem de gravă.

- Pacienții imunocompetenți prezintă de obicei infestație asimptomatică sau ușoară și autolimitantă.
  - La 1-4 săptămâni după expunere, unii pacienți prezintă simptome asemănătoare gripei, cu febră, frisoane, transpirații, cefalee, mialgii, anorexie, tuse, dispnee și dureri toracice. Dintre pacienții cu histoplasmoză acută, 5-10% prezintă artralгии sau artrită, adeseori asociate cu eritem nodos.
  - Poate apărea limfadenopatie hilară sau axilară, care pot cauza compresie vasculară sau traheoesofagiană.
- Pacienții imunocompromiși au risc mai mare de a dezvolta histoplasmoză diseminată progresivă (HDP).
  - Spectrul clinic variază de la evoluție fatală rapidă cu infiltrate pulmonare interstițiale sau reticulonodulare, șoc și insuficiență pluriorganică până la evoluție subacută cu implicare organică focală, hepatosplenomegalie, febră și scăderea în greutate.



- Pot apărea: meningită, ulceratii ale mucoasei orale, ulceratii GI și insuficiență corticosuprarenaliană.
- Histoplasmoza cavitara cronică afectează în special fumătorii cu boală pulmonară structural (de exemplu, emfizem) și se manifestă cu tuse productivă, dispnee, subfebrilitate, transpirații nocturne și scădere în greutate.

### Diagnostic

Metoda de diagnostic de elecție este cultivarea agentului etiologic, dar culturile sunt adesea negative în cazurile mai puțin severe și se pozitivează în aproximativ 30 de zile.

- În HDP, sunt necesare culturi din lichidul BAL, aspiratul de măduvă hematogenă și sânge; culturile din spută și lichidul de lavaj bronșic sunt de obicei pozitive în histoplasmoza pulmonară cronică.
- Metodele de colorare a fungilor sau a specimenelor obținute prin biopsie sunt utile pentru diagnosticul HDP.
- Testul pentru antigenul *Histoplasma* în lichidele corpului (de exemplu, sânge, urină, LCR, lichid BAL) sunt utile pentru diagnosticul HDP sau al bolii acute și în monitorizarea răspunsului la tratament.
- Testele serologice pot fi utile în diagnostic, dar necesită o perioadă  $\geq 1$  lună pentru producția de anticorpi.

### TRATAMENT

#### Histoplasmoza

- Vezi **Tabelul 115-1** pentru schemele de tratament recomandate în histoplasmoză.
  - Mediastinita fibrozantă, care reprezintă mai degrabă o reacție fibrotică cronică la o histoplasmoză mediastinală anterioară decât o infestație activă, nu răspunde la terapie antifungică.

### ■ COCCIDIOIDOMICHOZA

#### Microbiologie și epidemiologie

Coccidioidomicoza este cauzată de două specii dimorfice, saprofite în sol, de fungi *Coccidioides*: *C. immitis* și *C. posadasii*. Aceste microorganisme se dezvoltă ca mucegaiuri filamentoase.

- Coccidioidomicoza se limitează la Emisfera Vestică, între 40° latitudine nordică și 40° latitudine sudică. Boala este endemică în California, Arizona și alte zone din sud-vestul SUA; au fost descrise cazuri și în nordul Mexicului și în câteva regiuni din America Centrală și de Sud.
- Expunerea directă la sol contaminat cu *Coccidioides* crește riscul de boală, dar infestația, care rezultă prin inhalarea de artrospori (artroconidii), poate apărea și în absența expunerii directe la un sol contaminat, fiind legată de alți factori climatici (de exemplu, perioade de secetă după sezonul ploios).

#### Manifestări clinice

60% dintre pacienții infestați sunt asimptomatici; restul de 40% prezintă în special boală pulmonară caracterizată prin febră, tuse și dureri pleuritice.

- Infestația pulmonară primară se asociază uneori cu eritem nodos, eritem multiform, artralgii și artrită.

**TABELUL 115-2 RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL HISTOPLASMOZEI**

Tipul de histoplasmoză	Tratament recomandat	Comentarii
Boală pulmonară acută, moderată până la severă, cu infiltrate difuze și/sau hipoxemie	AmB lipidică (3-5 mg/kgcorp/zi) ± glucocorticoizi pentru 1-2 săptămâni; apoi itraconazol (200 mg x 2/zi) pentru 12 săptămâni. Se monitorizează funcțiile renală și hepatică	La pacienții cu forme ușoare, nu este necesar tratament, dar itraconazolul trebuie luat în considerare dacă starea pacientului nu s-a ameliorat după o lună
Boală pulmonară cronică/cavitară	Itraconazol (200 mg x 2/zi) pentru cel puțin 12 luni. Se monitorizează funcția hepatică	Se continuă tratamentul până când radiologia nu mai arată nicio îmbunătățire. Se monitorizează pacientul pentru recidivă după stoparea tratamentului
Boală diseminată progresivă	AmB lipidică (3-5 mg/kgcorp/zi) pentru 1-2 săptămâni; apoi itraconazol (200 mg x 2/zi) pentru cel puțin 12 luni. Se monitorizează funcțiile renală și hepatică	Este preferată AmB lipozomală, dar poate fi utilizată și AmB complex lipidic datorită costurilor. Dacă nu se poate reduce gradul de imunosupresie, poate fi necesară terapia cronică de menținere
Afectare cerebrală	AmB lipozomală (5 mg/kgcorp/zi) pentru 4-6 săptămâni; apoi itraconazol (200 mg x 2-3/zi) pentru cel puțin 12 săptămâni. Se monitorizează funcțiile renală și hepatică	Se recomandă tratament de lungă durată cu AmB lipidică din cauza riscului crescut de recidivă. Itraconazolul trebuie folosit până la dispariția anomaliilor CT sau LCR

- Un istoric de transpirații nocturne, stare de oboseală accentuată, eozinofilie și limfadenopatie hilară sau mediastinală sugerează boala.
- Complicațiile pneumonice includ: nodulii pulmonari (asemănători neoplasmului pulmonar) și cavitățile pulmonare (leziuni bronșice cu pereți subțiri care se asociază cu tuse, hemoptizie și dureri pleuritice).
- Infestația diseminată afectează < 1% dintre pacienții infestați, apărând mai ales la cei cu imunitate celulară depresată și la gravide.



- Diseminarea se produce mai ales la nivelul oaselor, al tegumentelor, al articulațiilor, al țesuturilor moi și al meningelui.
- Pacienții cu meningită prezintă cefalee, stare de letargie, confuzie, rigiditate ușoară până la moderată a cefei și examen al LCR cu pleiocitoză limfocitară și hipoglicorahie accentuată. Rata de mortalitate este de aproape 100% în absența tratamentului.

### Diagnostic

Testele serologice și cultivarea sunt cele mai importante pentru diagnostic. Se alertează laboratorul despre suspiciunea de diagnostic pentru a evita expunerea.

- Pentru a detecta anticorpii IgM și IgG se pot efectua: testul de fixare a complementului (CF), testul cu precipitină (TP), imunodifuzia și EIA.
  - Anticorpii TP nu apreciază progresia bolii și nu se găsesc în LCR.
  - Creșterea titrului CF în ser se asociază cu progresia clinică, iar anticorpii CF în LCR indică meningita.
  - EIA oferă frecvent rezultate fals-pozitive.
- Examinarea sputei sau a altor fluide respiratorii după colorație Papanicolaou sau cu metenamină argentică Gomori demonstrează prezența sferulelor la mulți dintre pacienții cu boală pulmonară.

### TRATAMENT

#### Coccidioidomicoza

- Majoritatea pacienților cu coccidioidomicoză nu necesită tratament, cu excepția următoarelor cazuri.
  - Pacienții cu pneumonie focală primară și imunodeficiență celulară subiacentă sau simptome persistente  $\geq 2$  luni, transpirații nocturne  $> 3$  săptămâni, scădere în greutate  $> 10\%$ , un titru al anticorpilor CF în ser  $> 1:16$  și implicare pulmonară extinsă, vizibilă la examinarea radiografică, trebuie să primească tratament cu fluconazol ( $\geq 400$  mg/zi) sau itraconazol (400-600 mg/zi).
  - Pacienții cu boală pulmonară difuză sunt tratați inițial cu AmB (deoxicolat, 0,7-1 mg/kgcorp i.v. zilnic; lipozomală, 5 mg/kgcorp i.v. zilnic), apoi, după ce apare ameliorarea clinică, se trece la tratament prelungit cu triazol.
  - Pacienții cu boală pulmonară cronică sau infestație diseminată se tratează cu triazol în terapie prelungită ( $\geq 12$  luni). Recidivele apar în 15-30% dintre cazuri la oprirea tratamentului.
  - Pacienții cu meningită necesită tratament cu triazol pe toată durata vieții; fluconazolul este tratamentul de elecție. Dacă terapia cu triazol nu dă rezultate, poate fi administrate AmB intratecal sau intraventricular. Recăderile apar în 80% dintre cazuri când este oprită terapia.

### ■ BLASTOMICHOZA

#### Microbiologie și epidemiologie

*Blastomyces dermatitidis* este un fung dimorfic care se găsește în statele sud-estice și central-sudice din bazinele fluviilor Ohio și Mississippi, în zonele din Statele Unite și Canada aflate în apropierea Marilor Lacuri și a fluviului

St. Lawrence și în Africa. Infestația se produce prin inhalarea fungului de pe solul umed care conține detritusuri organice.

### Manifestări clinice

Infestația pulmonară acută se caracterizează prin febră cu debut acut, frisoane, dureri toracice, mialgii și artralгии. Cu toate acestea, mulți pacienți cu blastomicoză pulmonară prezintă o pneumonie cronică nedureroasă, cu febră, scădere în greutate, tuse productivă și hemoptizie. Boala cutanată este frecventă, cu leziuni verucoase (mai frecvent) sau ulcerate. Blastomicoza poate include osteomielită în 25% dintre cazuri și afectare cerebrală în aproximativ 40% dintre pacienții cu SIDA.

### Diagnostic

Pentru diagnostic sunt necesare frotiuri din probe clinice sau culturi din spută, puroi sau țesuturi. Detectarea antigenului în urină și ser poate ajuta la punerea diagnosticului și monitorizarea pacientului pe durata tratamentului.

#### TRATAMENT

#### Blastomicoza

- Tratamentul trebuie administrat fiecărui pacient din cauza riscului crescut de diseminare.
  - La pacienții imunocompetenți cu o infestație ușoară, fără implicare cerebrală, se recomandă itraconazolul (200-400 mg/zi, 6-12 luni).
  - Pacienții imunocompetenți cu o infestație severă sau manifestări cerebrale trebuie tratați inițial cu AmB (deoxicolat, 0,7-1 mg/kgcorp i.v. zilnic; lipozomală, 3-5 mg/kgcorp i.v. zilnic); după ameliorarea clinică, se poate administra itraconazol (sau, pentru cei cu afectare cerebrală, fluconazol, 800 mg/zi).
  - Pacienții imunocompromiși având orice formă de infestație trebuie tratați inițial cu AmB, care se poate schimba cu un triazol, ca mai sus, când se produce ameliorarea clinică.

### ■ INFESTAȚIA CU MALASSEZIA

Speciile de *Malassezia* fac parte din flora cutanată normală la om, dar poate produce tinea (pitiriazis) versicolor, cu macule scuamoase rotunde, hiper- sau hipopigmentate, localizate pe gât, torace sau brațe. *M. furfur* determină fungemie legată de cateter la nou-născuții prematur care primesc lipide i.v. printr-un cateter venos central. Cremele și loțiunile antifungice administrate 2 săptămâni sunt eficiente în tratarea infestațiilor superficiale determinate de *Malassezia*; fungemia cauzată de speciile de *Malassezia* se tratează cu AmB sau fluconazol, îndepărtarea promptă a cateterului și oprirea perfuziei cu lipide.

### ■ SPOROTRICOZA

#### Microbiologie și epidemiologie

*Sporothrix schenckii* este un fung dimorfic care trăiește în sol, pe plante și animale. Infestația, care se produce ca urmare a inoculării fungului prin



piele, este mai frecventă la lucrătorii din florării, amenajări exterioare, pepiniere, grădini.

### Manifestări clinice

Sporotricoză limfocutanată implică leziuni cutanate secundare (papule ușor dureroase și adeseori ulcerate) care se dezvoltă de-a lungul canalelor limfatice, proximal de locul inițial de inoculare. Alte manifestări clinice sunt: leziune cutanată fixă (verucoasă sau ulcerată) la locul inițial de inoculare, fără extindere limfatică; boală osteoarticulară (sinovită cronică sau artrită septică la alcoolici), boală pulmonară (mai frecventă la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică) și boală diseminată (numeroase leziuni cutanate cu diseminare viscerală ocazională în cazul pacienților imunocompromiși).

### Diagnostic

Culturile din leziunile cutanate sau examinarea histopatologică a probei obținută prin biopsie cutanată pot confirma diagnosticul.

#### TRATAMENT Sporotricoză

- Sporotricoză cutanată sau mucocutanată se tratează cu itraconazol (200 mg/zi), 2-4 săptămâni *după* rezolvarea leziunilor cutanate.
- Pentru forma extracutanată de boală, se poate administra itraconazol (200 mg x 2/zi, 12 luni), dar tratamentul inițial cu AmB lipozomală (3-5 mg/kgcorp zilnic) este mai eficient în boala pulmonară gravă sau în infestația diseminată.

### ■ PARACOCCIDIOIDOMICHOZA

Paracoccidioidomicoză (blastomicoză sud-americană) este cauzată de *Paracoccidioides brasiliensis*, un fung dimorf dobândit prin inhalare din surse aflate în mediu. Infestația acută apare la adulții tineri sau la pacienții imunocompromiși și se manifestă ca infestație diseminată a sistemului reticuloendotelial. Infestația cronică reprezintă 90% dintre cazuri și se manifestă ca boală pulmonară progresivă însoțită ocazional de leziuni mucocutanate nodulare și ulcerate la nivelul cavității nazale și bucale. Diagnosticul se bazează pe cultivarea fungului. Tratamentul cu itraconazol (100-200 mg/zi, 6-12 luni) este eficient, dar, pentru forma gravă de boală, se poate administra AmB.

### ■ PENICILIOZA

*Penicillium marneffei* este cauza principală a infestațiilor oportuniste la pacienții cu sistem imunitar compromis (de exemplu, cu SIDA) în Asia de Sud-Est. Infestația apare prin inhalarea sporilor. Manifestările clinice sunt asemănătoare histoplasmozei diseminate, cu febră, stare de oboseală, scădere în greutate, limfadenopatie, hepatomegalie și leziuni similare celor din molluscum contagiosum. Fungul crește ușor în culturi și produce un pigment roșu. AmB este medicamentul de elecție pentru tratamentul inițial în cazul pacienților cu formă gravă de infestație; boala mai puțin gravă se poate trata cu itraconazol (400 mg/zi, 12 săptămâni). Terapia supresivă cu itraconazol (200 mg/zi) este recomandată pacienților cu infecție cu HIV sau SIDA.

## ■ FUSARIOZA

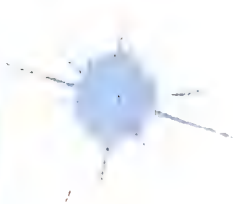
Speciile de *Fusarium* sunt ubicuitare în sol și pe plante; inhalarea, ingestia și inocularea directă a sporilor pot cauza infestația, în special boală diseminată la pacienții imunocompromiși. Fusarioza este angioinvasivă, manifestările clinice sunt asemănătoare aspergilozei. Diferența constă în faptul că leziunile cutanate dureroase, nodulare sau necrotice sunt foarte frecvente în fusarioza diseminată. Hemoculturile sunt pozitive în 50% dintre cazuri; fungul este dificil de deosebit de *Aspergillus* în țesuturi. Speciile de *Fusarium* sunt adeseori rezistente la medicamentele antifungice; se recomandă AmB lipozomală ( $\geq 5$  mg/kgcorp zilnic), voriconazol (200-400 mg x 2/zi) sau posaconazol (400 mg x 2/zi). Chiar și cu tratament, rata mortalității este de aproximativ 50%.

## ■ SCEDOSPORIOZA

*Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium apiospermum* și *S. prolificans* sunt fungi angioinvasivi care cauzează pneumonii și boală diseminată cu abces (inclusiv cerebral) la pacienții cu sistem imunitar compromis. Majoritatea infestațiilor diseminate sunt fatale. Acești fungi sunt rezistenți la AmB, echinocandine și unii azoli, dar unele infestații au fost vindecate cu voriconazol.

## ■ DERMATOFITOZELE

Vezi Cap. 66.



Pentru mai multe informații, vezi Edwards J. E. Jr.: *Diagnosis and Treatment of Fungal Infections*, cap. 198, p. 1637; Hage C. A., Wheat L. J.: *Histoplasmosis*, cap. 199, p. 1640; Ampel N. M.: *Coccidioidomycosis*, cap. 200, p. 1643; Chapman S. W., Sullivan D. C.: *Blastomycosis*, cap. 201, p. 1646; Casadevall A.: *Cryptococcosis*, cap. 202, p. 1648; Edwards J. E. Jr.: *Candidiasis*, cap. 203, p. 1651; Denning D. W.: *Aspergilosis*, cap. 204, p. 1655; Spellberg B. Ibrahim A. S.: *Mucormycosis*, cap. 205, p. 1661; și Kauffman C. A.: *Superficial Mycoses and Less Common Systemic Mycoses*, cap. 206, p. 1665, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 116

## Infestația cu *Pneumocystis*

*Pneumocystis*, un agent patogen fungic oportunist pulmonar, este o cauză importantă de pneumonie la gazda compromisă imunologic.

### ■ MICROBIOLOGIE

- *P. jirovecii* infestază oamenii, în timp ce *P. carinii* – specia originală descrisă – infestază șoarecii.
- Spre deosebire de majoritatea fungilor, *Pneumocystis* nu conține ergosterol și, de aceea, nu este sensibil la medicamentele antifungice care inhibă sinteza ergosterolului.



- Stadiile de dezvoltare includ: trofozoit de dimensiuni mici, chistul și stadiul intermediar de prechist.

### ■ EPIDEMIOLOGIE

- *Pneumocystis* are o distribuție ubicuitară și mulți copii sănătoși au fost expuși la acest agent în jurul vârstei de 3-4 ani.
- Experimentele au demonstrat că agentul se transmite atât pe cale aeriană, cât și interumană, forma transmisibilă fiind chistul.
- Alterarea imunității celulare și umorale (inclusiv medicația imunosupresivă) predispun la pneumonia cu *Pneumocystis*. Riscul la pacienții infectați cu HIV crește dramatic când numărul de celule T CD4+ scade sub 200/μL.

### ■ PATOGENIE

- Microorganismul este inhalat și se atașează la pneumocitele alveolare de tip I, cu toate că el rămâne extracelular.
- Pe secțiunile pulmonare, alveolele apar pline cu exsudat, având aspect spumos, vacuolat.
- Dacă boala este severă, apar edem interstițial, fibroză și formarea de membrane hialine.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

- Pacienții dezvoltă dispnee, febră și tuse neproductivă.
  - Pacienții infectați cu HIV sunt de obicei bolnavi timp de câteva săptămâni sau mai mult și prezintă manifestări relativ subtile.
  - Simptomele la pacienții neinfecțați cu HIV debutează deseori după ce a fost scăzută doza de corticosteroizi și sunt de scurtă durată.
- Examenul fizic arată tahipnee, tahicardie și cianoză, dar auscultația pulmonară decelează puține modificări.
- Rezultatele de laborator nespecifice includ concentrații serice crescute ale lactat dehidrogenazei și ale β-D-glucanului, un component al peretelui celular fungic.
- Semnele clasice la radiografia pulmonară constau în infiltrate pulmonare difuze bilaterale care încep din regiunile perihilare; au fost descrise și alte manifestări (de exemplu, densități nodulare, leziuni cavitare).
- S-au descris cazuri rare de infecție diseminată, implicând în general ganglionii limfatici, splina, ficatul și măduva hematopoietică.

### ■ DIAGNOSTIC

- Diagnosticul definitiv este realizat prin colorarea histopatologică.
  - Colorațiile pereților celulari (de exemplu, metenamină argentică) sunt folosite pentru chisturile de *Pneumocystis*, iar colorația Wright-Giemsa pentru nuclei din toate stadiile de dezvoltare.
  - Imunofluorescența cu anticorpi monoclonali crește sensibilitatea diagnosticului.
- Amplificarea ADN prin PCR este mult mai sensibilă, dar nu poate deosebi colonizarea de infecție.
- Obținerea de prelevate corespunzătoare reprezintă cheia diagnosticului.
  - Bronhoscopia cu fibră optică și lavaj bronhoalveolar este metoda optimă pentru diagnostic.
  - Inducerea sputei și spălarea cavității bucale sunt opțiuni neinvazive, care au câștigat popularitate.



- Biopsia transbronșică și biopsia pulmonară deschisă sunt rezervate situațiilor în care diagnosticul nu poate fi pus prin lavaj.

## TRATAMENT Infestația cu *Pneumocystis*

- Trimetoprim-sulfametoxazolul (TMP-SMX) este considerat medicamentul de elecție pentru toate formele de pneumocistoză. Pentru doze și efecte secundare ale TMP-SMX și tratamente alternative, vezi **Tabelul 116-1**.
- Pentru formele ușoare până la moderate de infecție ( $P_{aO_2} > 70$  mmHg sau gradient  $PA_{O_2} - Pa_{O_2} < 35$  mmHg), alternativele includ TMP plus dapsonă și clindamicină plus primaquină. Atovaquone este mai puțin eficient decât TMN-SMX, dar este mai bine tolerat.
- Pentru formele grave de infecție ( $P_{aO_2} \leq 70$  mmHg sau gradient  $PA_{O_2} - Pa_{O_2} \geq 35$  mmHg), alternativele includ pentamidină i.v., clindamicină i.v. plus

**TABELUL 116-1 TRATAMENTUL PNEUMOCISTOZELOR**

Medicament(e), doză, cale de administrare	Efecte secundare
<b>De primă alegere<sup>a</sup></b>	
TMP-SMX (TMP: 5 mg/kgcorp; SMX: 25 mg/kgcorp <sup>b</sup> ), la 6-8 ore p.o. sau i.v.	Febră, erupție, hepatită, hiperkaliemie, tulburări GI
<b>Alte medicamente<sup>a</sup></b>	
TMP: 5 mg/kgcorp, la 6-8 ore; plus dapsonă, 100 mg pe zi, p.o.	Hemoliză (deficiență de G6PD), methemoglobinemie, febră, erupții, tulburări GI
Atovaquone, 750 mg x 2/zi p.o.	Erupție, febră, tulburări GI și hepatice
Clindamicină, 300-450 mg la 6 ore p.o. sau 600 mg la 6-8 ore i.v.; plus primaquină, 15-30 mg pe zi, p.o.	Hemoliză (deficiență de G6PD), methemoglobinemie, erupții, colită, neutropenie
Pentamidină, 3-4 mg/kg pe zi i.v.	Hipotensiune arterială, azotemie, aritmii cardiace, pancreatită, disglucemie, hipocalcemie, neutropenie, hepatită
Trimetrexat, 45 mg/m <sup>2</sup> pe zi, i.v.; plus leucovorin <sup>c</sup> , 20 mg/kg la 6 ore p.o. sau i.v.	Citopenie, nevrită periferică, afectare hepatică
<b>Agente adjuvanți</b>	
Prednison, 40 mg x 2/zi, 5 zile, 40 mg/zi, 5 zile, 20 mg/zi, 11 zile; p.o. sau i.v.	Imunosupresie, ulcer peptic, hiperglicemie, modificări ale dispoziției, hipertensiune arterială

<sup>a</sup> Durata tratamentului este de 14 zile la pacienții neinfecțați cu HIV și de 21 de zile la cei infectați cu HIV.

<sup>b</sup> Echivalent pentru 2 tablete forte (double-strength – DS) (O tabletă DS conține 160 mg TMP și 800 mg SMX).

<sup>c</sup> Leucovorinul previne toxicitatea măduvei hematopoietice determinată de trimetrexat.



primaquină (potențial mai eficientă ca pentamidina) și trimetrexat plus leucovorin.

- Administrarea adjuvantă de corticosteroizi în doze care se scad treptat la pacienții infectați cu HIV și pneumocistoză moderată sau severă poate preveni deteriorarea funcției respiratorii imediat după inițierea tratamentului. Utilizarea corticosteroizilor la pacienții fără infecție cu HIV rămâne de evaluat.

### ■ PROGNOSTIC

- Tratamentul este mai eficient dacă este instituit precoce în evoluția bolii, înainte producerii unei lezări alveolare extinse.
- Rata mortalității în cazul pacienților infectați cu HIV și pneumocistoză este de 0-15%.
- Riscul de deces precoce este ridicat la persoanele care au nevoie de ventilație mecanică (60%) și la pacienții fără infecție cu HIV (40%).

### ■ PROFILAXIE

- Profilaxia este indicată pentru pacienții infectați cu HIV cu număr de celule T CD4+ < 200/μL sau antecedente de candidoză orofaringiană și pentru

**TABELUL 116-2 PROFILAXIA PNEUMOCISTOZEI<sup>a</sup>**

#### Medicament(e), doză, cale de administrare - Comentarii

##### Antibiotic de elecție

TMP-SMX, o tabletă DS sau o tabletă SS pe zi, p.o.<sup>b</sup>

TMP-SMX poate fi reintrodus în siguranță pentru tratamentul anumitor pacienți care au avut efecte secundare ușoare sau moderate

##### Alte medicamente

Dapsonă, 50 mg x 2/zi sau 100 mg pe zi p.o. —

Dapsonă, 50 mg pe zi p.o.; plus pirimetamină, 50 mg săptămânal p.o.; plus leucovorin, 25 mg săptămânal p.o.

Leucovorinul previne toxicitatea măduvei hematogene produsă de pirimetamină

Dapsonă, 200 mg săptămânal p.o.; plus pirimetamină, 75 mg săptămânal p.o.; plus leucovorin, 25 mg săptămânal p.o.

Leucovorinul previne toxicitatea măduvei hematogene produsă de pirimetamină

Pentamidină, 300 mg lunar, sub formă de aerosoli (administrată într-un nebulizator Respigard II)

Reacțiile secundare includ tuse și bronhospasm

Atovaquone, 1 500 mg pe zi p.o. —

TMP-SMX, o tabletă forte de trei ori pe săptămână p.o.

TMP-SMX poate fi reintrodus în siguranță pentru tratamentul anumitor pacienți care au avut efecte secundare ușoare sau moderate

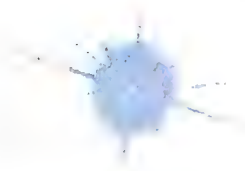
<sup>a</sup> Pentru lista efectelor secundare, vezi Tabelul 106-1.

<sup>b</sup> O tabletă DS conține 160 mg TMP și 800 mg SMX).

**Abrevieri:** DS, tabletă forte; SS, tabletă obișnuită.

orice pacient cu antecedente de pneumonie cu *Pneumocystis*. Recomandările pentru profilaxie la gazdele a căror imunosupresie are altă cauză sunt mai puțin clare.

- În infecția cu HIV, odată ce numărul de celule T CD4+ a crescut la  $> 200/\mu\text{L}$  și rămâne peste această limită  $\geq 3$  luni, profilaxia trebuie oprită.
- Pentru tratamentele profilactice, vezi **Tabelul 116-2**. TMP-SMX este medicamentul de elecție atât pentru profilaxia primară, cât și pentru cea secundară și protejează, de asemenea, împotriva toxoplasmozei și a unor infecții bacteriene.



Pentru mai multe informații, vezi Smulian A. G., Walzer P. D.: *Pneumocystis Infections*, cap. 207, p. 1671, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 117

### Infestații cu protozoare

#### MALARIA

##### Microbiologie

Cinci specii de *Plasmodium* cauzează aproape toate cazurile de malarie la om: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* și *P. knowlesi*.

- *P. falciparum*, cauza celor mai multe cazuri de boală severă și decese, predomină în Africa, Noua Guinee și Haiti.
- *P. vivax* este comună în America Centrală.
- *P. falciparum* și *P. vivax* au prevalențe egale în America de Sud, India, estul Asiei și Oceania.
- Infecția cu *P. ovale* este neobișnuită în afara Africii, unde reprezintă aproximativ 1% dintre izolate.
- *P. malariae* este întâlnit în majoritatea zonelor endemice (în special în Africa subsahariană), dar este mai puțin frecvent.
- *P. knowlesi* (parazitul malariei maimuțelor) poate fi identificat doar prin tehnici moleculare și este prezent în Borneo și Asia de Sud-Est.

##### Epidemiologie

Maladia este cea mai importantă boală parazitară a omului, cauzând aproximativ un milion de decese anual.

##### Patogeneză

După introducerea *sporoziților* în circulația sangvină de către femela țânțarului anofel, aceștia ajung la ficat unde se reproduce asexuat, trecând în forma de *merozoiți* care infestază eritrocitele. Merozoiții se transformă în trofozoiți, consumă proteinele intracelulare (în principal hemoglobina), se multiplică de 6-20 de ori la fiecare 48-72 de ore, eritrocitele se sparg și eliberează noi merozoiți. Apoi procesul se repetă.

- Unii paraziți se transformă în forme sexuate cu supraviețuire lungă, numite gametociți, care sunt preluați de o altă femelă de țânțar anofel, ce permite transmiterea la om.



- În infecția cu *P. vivax* sau *P. ovale*, formele latente numite hipnozoizi rămân în celulele hepatice, putând cauza infecția 3 săptămâni până la > 1 an mai târziu.
- Eritrocitele infestate cu *P. falciparum* pot prezenta *citoaderență* (atașare de endoteliul venular sau capilar), *rozetare* (atașare la eritrocite neinfestate) și *aglutinare* (aderență la alte eritrocite infestate). Rezultatul este sechestrarea paraziților în organe vitale cu subestimarea consecutivă (prin determinări ale parazitemiei) a numărului de paraziți în organism. Sechestrarea este mecanismul central al patogenezei malariei cu falciparum, dar nu este dovedită în celelalte trei forme benigne.
- La persoanele nevaccinate, infecția declanșează mecanisme de apărare nespecifice, de exemplu creșterea filtrării splenice.
  - În cazul repetării expunerii la malarie, pacientul dezvoltă rezistență la parazitemia înaltă și la boală, dar nu la infecție.
  - Hemoglobinopatiile (de exemplu, siclemia, ovalocitoza, talasemia) și deficiența de G6PD sunt mai frecvente în zonele endemice și protejează împotriva decesului prin malarie.

### Manifestări clinice

Primele simptome ale malariei sunt nespecifice (de exemplu, cefalee, stare de oboseală, mialgii), urmate de febră.

- Crizele febrile paroxistice, la intervale regulate, sunt rare și sugerează infecția cu *P. vivax* sau *P. ovale*.
- Pot apărea: splenomegalie, hepatomegalie, anemie ușoară și icter.
- Diagnosticul malariei severe cu falciparum necesită cel puțin una dintre următoarele simptome: afectarea stării de conștiență/coma, anemie normocitară severă, insuficiență renală, edem pulmonar, ARDS, șoc circulator, CID, sângerări spontane, acidoză, hemoglobinurie, icter, convulsii generalizate repetate și un nivel al parazitemiei > 5%.
  - Malaria cerebrală se manifestă ca encefalopatie simetrică difuză fără semne neurologice focale.
  - Coma este un semn de prognostic nefavorabil, cu o rată de mortalitate de aproximativ 20%.
- Femeile gravide prezintă rareori boală severă. De obicei, apar: travaliu prematur, suferință fetală, moarte intrauterină a fătului și nou-născut cu greutate mică la naștere.
- Splenomegalia tropicală (splenomegalie malarică hiperreactivă) se poate dezvolta ca o complicație a malariei, caracterizată prin splenomegalie masivă, hepatomegalie și răspuns imunologic anormal la infecție.

### Diagnostic

Cu toate că testele de detectare a anticorpilor sunt utilizate frecvent, pentru punerea diagnosticului de malarie este necesară identificarea formelor asexuate ale parazitului în frotiurile din sângele periferic.

- Trebuie examinat atât frotiul în strat subțire, cât și în picătură groasă; frotiul în picătură groasă și mai puțin sensibilul frotiu în picătură subțire detectează nivelul parazitemiei la nu mai mult de 0,001% și, respective la aproximativ 0,05%.
- Dacă există suspiciune clinică puternică și frotiurile sunt inițial negative, examinarea trebuie repetată la fiecare 12-24 de ore, 2 zile.
- Alte date de laborator includ: anemie normocromă, normocitară; nivel crescut al markerilor inflamatori și trombocitopenie (aproximativ  $10^5/\mu\text{L}$ ).

- Vezi **Tabelul 117-1** pentru schemele de tratament. Medicamentul artesianat, cu administrare i.v., este aprobat de FDA pentru utilizare de urgență în malarie gravă, prin intermediul CDC (Malaria Hotline: 770-488-7788; Emergency Operations Center: 770-488-7100).
- Pacienții care primesc tratament cu chinidină trebuie monitorizați cardiac; un nivel plasmatic total  $> 8 \mu\text{g/mL}$ , creșterea intervalului QT ( $> 0,6 \text{ s}$ ) sau lărgirea complexului QRS cu  $> 25\%$  reprezintă indicații pentru reducerea vitezei perfuziei.
- Exsangvinotransfuzia trebuie luată în considerare la pacienții grav bolnavi, cu toate că indicațiile pentru utilizarea acesteia încă nu sunt foarte clare.
- Toți pacienții cu malarie gravă trebuie să primească perfuzie continuă cu dextroză. Când pacientul este inconștient, nivelul glicemiei trebuie măsurat la fiecare 4-6 ore.
- Numărul de paraziți și nivelul hematocritului la pacienții cu malarie gravă și la cei cu boală necomplicată trebuie măsurate la 6-12 ore și, respectiv, la 24 de ore.
- Primachina (0,5 mg bază/kgcorp, 14 zile) distruge stadiile hepatice persistente și previne recăderile în infecția cu *P. vivax* sau *P. ovale*. Înainte de începerea tratamentului, trebuie exclus deficitul de G6PD.

### Măsuri de protecție personală

Măsurile care protejează persoanele de infecție sunt: evitarea expunerii la țânțari, cu atenție specială în momentele cele mai probabile de hrănire ale acestora (în amurg și în zori); folosirea substanțelor care îndepărtează țânțarii, cum ar fi DEET (10-35%) sau (dacă DEET nu se poate folosi) picardin (7%), purtarea de haine care acoperă pielea și folosirea plaselor pentru paturi impregnate cu insecticide.

### Chimioprofilaxie

- Vezi **Tabelul 117-2** pentru opțiuni de profilaxie.
- Meflochina este singurul medicament avizat pentru femeile gravide care călătoresc în zone cu malarie rezistentă la medicamente, fiind considerat sigur în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină; datele privind folosirea acestui medicament în primul trimestru, deși limitate, sunt încurajatoare.

## BABESIOZA

### Microbiologie

Babesioza este cauzată de un protozoar intraeritocitar din genul *Babesia*. *B. microti* este agentul etiologic al majorității infecțiilor din nord-estul Statelor Unite, iar *B. duncani* este responsabil de infecțiile apărute pe coasta vestică. *B. divergens* determină babesioza în Europa. Căpușa căprioarei (*Ixodes scapularis*) este vectorul asociat cu *B. microti*; vectorii pentru alte specii de *Babesia* nu sunt cunoscuți.

### Epidemiologie

În SUA, infecțiile apar mai frecvent de-a lungul coastei nord-estice. În anul 2009, au fost raportate în SUA peste 700 de cazuri; numărul acesta este probabil



**TABELUL 117-1 SCHEME DE TRATAMENT RECOMANDATE ÎN MALARIE**

Tipul de boală sau tratament	Schemă de tratament
<b>Malarie necomplicată</b>	
Tulpini de <i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. knowlesi</i> , <i>P. falciparum</i> cunoscute ca sensibile la clorochină <sup>a</sup>	Clorochină (inițial 10 mg bază/kgcorp, apoi 5 mg/kgcorp la 12, 24 și 36 de ore sau 10 mg/kgcorp la 24 de ore și 5 mg/kgcorp la 48 de ore)  <i>sau</i> Amodiachină (10-12 mg bază/kgcorp zilnic, 3 zile)
Tratament radical pentru infecția cu <i>P. vivax</i> sau <i>P. ovale</i>	Pe lângă clorochină sau amodiachină (ca mai sus), primachina (0,5 mg bază/kgcorp) trebuie administrată 14 zile pentru a preveni recăderile. În cazul deficitului ușor de G6PD, se administrează 0,75 bază/kgcorp o dată pe săptămână, 6-8 săptămâni. În deficitul sever de G6PD nu se administrează primachină
Malaria cu <i>P. falciparum</i> <sup>b</sup> sensibilă	Artesunat <sup>c</sup> (4 mg/kgcorp/zi, 3 zile) plus sulfadoxină (25 mg/kgcorp)/pirimetamină (1,25 mg/kgcorp) în doză unică  <i>sau</i> Artesunat (4 mg/kgcorp/zi, 3 zile) plus amodiachină (10 mg bază/kgcorp/zi, 3 zile) <sup>d</sup>
Malaria cu <i>P. falciparum</i> multirezistentă	Artemether-lumefantrină <sup>c</sup> (1,5/9 mg/kgcorp x 2/zi, 3 zile, în timpul mesei)  <i>sau</i> Artesunat <sup>c</sup> (4 mg/kgcorp/zi, 3 zile)  <i>plus</i> Meflochină (25 mg bază/kgcorp – fie 8 mg/kgcorp/zi, 3 zile, fie 15 mg/kgcorp în ziua 2 și apoi 10 mg/kgcorp în ziua 3) <sup>d</sup>
A doua linie de tratament/tratamentul malariei importate	Artesunat <sup>c</sup> (2 mg/kgcorp/zi, 7 zile) sau chinină (10 mg sare/kgcorp x 3/zi, 7 zile) <i>plus unul dintre următoarele trei</i> :  1. Tetraciclină <sup>e</sup> (4 mg/kgcorp/zi, 7 zile) 2. Doxiciclină <sup>e</sup> (3 mg/kgcorp/zi, 7 zile) 3. Clindamicină (10 mg/kgcorp x 2, 7 zile)  <i>sau</i> Atovaquone-proguanil (20/8 mg/kgcorp/zi, 3 zile)

**TABELUL 117-1 SCHEME DE TRATAMENT RECOMANDATE ÎN MALARIE****Tipul de boală sau tratament****Schemă de tratament****Malarie severă cu *P. falciparum*<sup>a</sup>**

Artesunat<sup>c</sup> (2,4 mg/kgcorp i.v., urmat de 2,4 mg/kgcorp la 12 și 24 de ore și apoi zilnic dacă este necesar)<sup>d</sup> sau, dacă nu este disponibil, unul dintre următoarele medicamente:

Artemether<sup>c</sup> (3,2 mg/kgcorp i.m., urmat de 1,6 mg/kgcorp/zi)

sau

Chinină dihidroclorid (20 mg/kgcorp<sup>h</sup> perfuzie în 4 ore, urmat de 10 mg sare/kgcorp în perfuzie 2-8 ore la 8 ore<sup>i</sup>)

sau

Chinidină (10 mg bază/kgcorp<sup>h</sup> în perfuzie 1-2 ore, urmat de 1,2 mg bază/kgcorp pe oră<sup>i</sup> cu monitorizare electrocardiografică

<sup>a</sup> În prezent, doar în foarte puține zone malarie cu *P. falciparum* este sensibilă la clorochină (vezi Fig. 210-2 în HPIM-18).

<sup>b</sup> În zonele unde medicamentul-partener al artesunatului este cunoscut ca fiind eficient.

<sup>c</sup> Derivații artemisininului nu sunt ușor disponibili în unele țări din climatul temperat.

<sup>d</sup> Sunt disponibile combinații coformulate în doză fixă. Organizația Mondială a Sănătății recomandă în prezent scheme combinate cu artemisin, ca primă linie de tratament pentru malarie cu falciparum în toate țările tropicale, și susține utilizarea de combinații cu doze fixe.

<sup>e</sup> Nu se administrează tetraciclină și doxiciclină femeilor gravide și copiilor cu vârsta < 8 ani.

<sup>f</sup> Tratamentul oral trebuie schimbat cât mai rapid după ce pacientul s-a recuperat suficient pentru a putea consuma lichide.

<sup>g</sup> Artesunatul este medicamentul de elecție atunci când este disponibil. Studiile extinse efectuate în Asia de Sud-Est au arătat o scădere a ratei mortalității cu 35% față de chinină, iar cele efectuate în Africa au demonstrat o scădere a ratei mortalității cu 22,5% față de chinină.

<sup>h</sup> Nu trebuie administrată o doză de încărcare dacă dozele terapeutice de chinină sau chinidină au fost administrate în întregime în ultimele 24 de ore. Unii specialiști recomandă o doză mică de chinidină.

<sup>i</sup> Perfuzia poate fi administrată în ser fiziologic 0,9% și dextroză în apă 5-10%. Viteza perfuziei pentru chinină și chinidină trebuie monitorizată atent.

mai mare deoarece multe persoane prezintă o infecție ușoară și autolimitantă, pentru care nu se prezintă la medic.

### Manifestări clinice

Majoritatea pacienților prezintă o formă ușoară de babesioză, dar indivizii imunosupresați pot dezvolta o formă mai gravă de boală.

- După o perioadă de incubație de 1-6 săptămâni, apar treptat febra, starea de oboseală și slăbiciunea musculară. Pot apărea și alte simptome: frisoane, transpirații, dureri musculare, artralгии, cefalee și – mai rar – redoare de ceață, dispnee și dureri abdominale.



TABELUL 117-2 MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN PROFILAXIA MALARIEI

Medicament	Utilizare	Dozaj pentru adulți	Dozaj pentru copii	Comentarii
Atovaquona/proguanil (Malarone)	Profilaxie în zonele cu <i>Plasmodium falciparum</i> rezistent la meflochină sau clorochină	1 tabletă pentru adulți, p.o. <sup>a</sup>	5-8 kg: ½ tabletă pediatrică <sup>b</sup> , zilnic ≥ 8-10 kg: ¾ tabletă pediatrică, zilnic ≥ 10-20 kg: 1 tabletă pediatrică, zilnic ≥ 20-30 kg: 2 tablete pediatrică, zilnic ≥ 30-40 kg: 3 tablete pediatrică, zilnic ≥ 40 kg: 1 tabletă pentru adult, zilnic	Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se ia zilnic, la aceeași oră, în zilele petrecute în zonele malarice și încă 7 zile după părăsirea acestor zone. Atovaquona/proguanil este contraindicată la persoanele cu afectare renală gravă (rata clearance-lui la creatinină < 30 mL/min). Din cauza absenței studiilor, nu se recomandă la copii cu greutate < 5 kg, gravide sau femeile care alăptează copii cu greutate < 5 kg. Atovaquona/proguanil se administrează cu alimente sau produse lactate.
Clorochină fosfat (Aralen și generice)	Profilaxie limitată la zonele cu <i>P. falciparum</i> sau <i>P. vivax</i> sensibil la clorochină	300 mg bază (500 mg sare), p.o., o dată pe săptămână	5 mg/kgcorp bază (8,3 mg sare/kgcorp), p.o., o dată pe săptămână, până la doza maximă a adultului de 300 mg bază	Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se administrează săptămânal în aceeași zi a săptămânii, în perioada petrecută în zonele malarice și încă 4 săptămâni după părăsirea acestor zone. Clorochina fosfat poate agrava psoriazisul.
Doxiciclină	Profilaxie în zonele cu <i>Plasmodium falciparum</i> rezistent la meflochină sau clorochină <sup>c</sup>	100 mg/zi p.o.	≥ 8 ani: 2 mg/kgcorp, până la doza maximă a adultului	Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se ia zilnic, la aceeași oră, în zilele petrecute în zonele malarice și încă 4 săptămâni după părăsirea acestor zone. Doxiciclina este contraindicată pentru copiii cu vârsta sub 8 ani și gravide.

Hidroxiclorochină  
sulfat (Plaquenil)

O alternativă la cloro-  
chină pentru profilaxie  
primară, limitată la zo-  
nele cu *P. falciparum*<sup>c</sup>  
sau *P. vivax* sensibil la  
clorochină

310 mg bază  
(400 mg sare),  
p.o., o dată pe  
săptămână

5 mg/kgcorp bază (6,5 mg sare/  
kgcorp), p.o., o dată pe săptămâ-  
nă, până la doza maximă a adultu-  
lui de 310 mg bază

Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de că-  
lătoria în zonele cu malarie. Se administrează săp-  
tămănal, în aceeași zi a săptămânii, în perioada  
petrecută în zonele malarice și încă 4 săptămâni  
după părăsirea acestor zone. Hidroxiclorochina poate  
agrava psoriazisul.

Meflochină (Lariam  
și generice)

Profilaxie în zonele cu  
*Plasmodium falciparum*  
rezistent la clorochină<sup>c</sup>

228 mg bază  
(250 mg sare),  
p.o., o dată pe  
săptămână

≤ 9 kg: 4,6 mg bază/kgcorp (5 mg  
sare/kgcorp), p.o., săptămănal  
10-19 kg: ¼ tabletă săptămănal  
20-30 kg: ½ tabletă săptămănal  
31-40 kg: ¾ tabletă săptămănal  
≥ 40 kg: 1 tabletă săptămănal

Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de călăto-  
ria în zonele cu malarie. Se administrează săp-  
tămănal, în aceeași zi a săptămânii, în perioada petrecută  
în zonele malarice și încă 4 săptămâni după pără-  
sirea acestor zone. Meflochina este contraindicată  
pentru persoanele alergice la acest medicament sau  
la compușii înrudiți (de exemplu, chinidină și chini-  
nă) și la persoanele cu depresie activă sau recentă,  
tulburări de anxietate generalizată, psihoze, schizo-  
frenie, alte afecțiuni psihice majore sau convulsii. Se  
utilizează cu grijă la persoanele cu tulburări psihice  
sau istoric de depresie. Meflochina nu se recomandă  
pentru pacienții cu tulburări cardiace de conducere

Primachină

Pentru profilaxia ma-  
lariiei în zonele cu  
predominanța *P. vivax*

30 mg bază  
(52,6 mg sare),  
p.o., zilnic

0,5 mg bază/kgcorp (0,8 mg sare/  
kgcorp), p.o., zilnic, până la doza  
maximă pentru adult; trebuie ad-  
ministrare cu alimente

Se începe administrarea cu 1-2 zile înainte de călă-  
toria în zonele cu malarie. Se ia zilnic, la aceeași oră,  
în zilele petrecute în zonele malarice și încă 7 zile  
după părăsirea acestor zone. Primachina este con-  
traindicată la persoanele cu deficit de G6PD, la gra-  
vide și la femeile care alăptează (cu excepția cazului  
în care sugarul alăptat are un nivel de G6PD normal).

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 117-2 MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN PROFILAXIA MALARIEI (CONTINUARE)

Medicament	Utilizare	Dozaj pentru adulți	Dozaj pentru copii	Comentarii
Primachină	Utilizată pentru terapia prezumptivă cu scopul de a scădea riscul de recidivă a infecției cu <i>P. vivax</i> și <i>P. ovale</i> (profilaxie terminală)	30 mg bază (52,6 mg sare), p.o., zilnic, 14 zile după părăsirea zonei malarice	0,5 mg bază/kgcorp (0,8 mg sare/kgcorp), p.o., zilnic, până la doza maximă pentru adult, 14 zile după părăsirea zonei malarice	Acest tratament este indicat pentru persoanele expuse timp îndelungat la <i>P. vivax</i> și/sau <i>P. ovale</i> . Este contraindicat la persoanele cu deficit de G6PD, la gravide și la femeile care alăptează (cu excepția cazului în care sugarul alăptat are un nivel de G6PD normal).

<sup>a</sup> O tabletă pentru adult conține 250 mg de atovaquonă și 100 mg de proguanil hidroclohid.

<sup>b</sup> O tabletă pediatrică conține 62,5 mg de atovaquonă și 25 mg de proguanil hidroclohid.

<sup>c</sup> În prezent, doar în foarte puține zone malaria este sensibilă la clorochină (vezi Fig. 210-2 în HPIM-18).

Sursă: CDC: [wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria.htm#1939](http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria.htm#1939).

- Babesioza gravă se asociază cu un nivel al parazitemiei > 4%.
  - Factorii de risc sunt: vârsta > 50 de ani, sexul masculin, asplenia, infecția cu HIV/SIDA, neoplasmele și imunosupresia.
  - Complicațiile includ: insuficiența respiratorie, CID, ICC și insuficiența renală.
  - Rata mortalității este de 5% la pacienții spitalizați și de 20% la pacienții imunocompromiși.

### Diagnostic

Frotiurile în strat subție colorate Giemsa sunt utile pentru identificarea paraziților intraeritrocitari, care au formă rotundă sau alungită (formă de pară).

- Mai frecvenți sunt 6 paraziții inelari, asemănători cu *P. falciparum*, dar care nu produc pigmenți.
- Tetradele („crucea malteză”) – formate din patru merozoiti înmuguriți – sunt patognomonice pentru *B. microti* și alte specii de *Babesia* de dimensiuni mici.
- De asemenea, pentru diagnostic se pot folosi PCR și testele serologice.

### TRATAMENT

#### Babesioza

- Infecția ușoară se tratează cu atovaquonă (750 mg p.o. la 12 ore) plus azitromicină (500-1 000 mg/zi p.o. în ziua 1, apoi 250 mg/zi p.o.), 7-10 zile.
  - Clindamicina plus chinina sunt la fel de eficiente, dar nu la fel de bine tolerate.
  - Tratamentul se administrează doar dacă paraziții sunt detectați în sânge, indiferent de rezultatele PCR sau ale testelor serologice.
- Infecția severă se tratează cu clindamicină (300-600 mg la 6 ore i.v. sau 600 mg la 8 ore p.o.) plus chinină (650 mg la 6-8 ore p.o.), 7-10 zile.
  - Se ia în considerare exsangvinotransfuzia în cazurile cu parazitemie înaltă (> 10%), nivelul hemoglobinei  $\leq 10$  g/dL sau insuficiență hepatică, pulmonară sau renală.
  - În cazul pacienților imunocompromiși, durata tratamentului este mai mare (de exemplu, 6 săptămâni), cu cel puțin 2 săptămâni de tratament după ce parazitul nu mai este detectat în sânge.
- Infecțiile cu *B. duncani* și *B. divergens* pot fi tratate cu clindamicină și chinină i.v., 7-10 zile.

### LEISHMANIOZA

#### Microbiologie

Speciile de *Leishmania* sunt promastigote extracelulare, flagelate în timp ce parazitează vectorul (musculița de nisip), dar devin amastigote obligatoriu intracelulare, neflagelate, în timp ce parazitează gazdele vertebrate, inclusiv omul.

- Microorganismele complexului *L. donovani* cauzează de obicei leishmanioza viscerală și sunt prezente în Asia, Orientul Mijlociu, Cornul Africii, țările mediteraneene, America de Sud și Centrală.
- *L. tropica*, *L. major* și *L. aethiopica* cauzează leishmanioza cutanată a Lumii Vechi și sunt prezente în Asia, Africa de Nord și Africa subsahariană.
- Microorganismele complexului *L. mexicana* cauzează leishmanioza cutanată a Lumii Noi și se găsesc în America Centrală și nordul Americii de Sud.



## Epidemiologie

Aproximativ două milioane de cazuri de leishmanioză apar anual în lume, dintre care 1-1,5 milioane sunt cutanate și 500 000 sunt viscerale.

## Manifestări clinice

*Leishmanioza viscerală (kala-azar)*: cel mai frecvent, pacienții prezintă febră moderată până la foarte înaltă, cu debut acut, frisoane și tremor.

- Splenomegalia, hepatomegalia și (cu excepția subcontinentului indian) limfadenopatia sunt frecvente.
- Semnele de laborator includ: leucopenie, anemie, trombocitopenie, creșterea policlonală a imunoglobulinelor serice și creșterea nivelului aminotransferazelor.
- Aproximativ 50% dintre pacienții din India, Africa de Est și Sudan prezintă leziuni cutanate hipopigmentate (leishmanioza dermică post-kala-azar) în timpul sau după tratamentul leishmaniozei viscerale. În unele cazuri, tratamentul trebuie administrat pe perioadă mai lungă.

*Leishmanioza cutanată*: după o perioadă de incubatie de câteva zile sau săptămâni, leziunile papulare se transformă în noduli care se ulcerează în câteva săptămâni sau luni. De obicei, leziunile se vindecă spontan după 2-15 luni.

- Marginile ulcerului sunt ridicate și indurate, iar baza este nedureroasă.
- Infecția cauzată de *L. tropica* determină leishmanioza recidivantă: apariția de papule noi, eritematoase și scuemoase în zona unei leziuni vindicate.

*Leishmanioza mucoaselor*: această sechelă desfigurantă a leishmaniozei cutanate a Lumii Noi rezultă din diseminarea paraziților de la nivel cutanat la mucoasa nazo-oro-faringiană.

- Boala apare la 1-5 ani după episodul cutanat inițial.
- Congestia și sângerarea nazală persistentă sunt urmate de distrucție ulcerativă progresivă.
- Aceste leziuni nu se vindecă în mod spontan.

## Diagnostic

- *Leishmanioza viscerală*: evidențierea amastigotelor în probe de aspirate din țesuturi reprezintă metoda de elecție pentru diagnostic.
  - Sensibilitatea specimenelor splenice este > 95%, dar aspirația din splină este foarte periculoasă; speciemenle din măduva hematogenă și aspiratul din ganglionii limfatici au o sensibilitate de 60-85% și, respectiv, 50%.
  - Sunt disponibile și câteva teste serologice, inclusiv un test rapid, care au sensibilitate bună.
- *Leishmanioza cutanată și a mucoaselor*: diagnosticul se bazează pe examenul microscopic, culturi sau PCR a aspiratului și a specimenelor biotice cutanate și ganglionare.

## TRATAMENT

### Leishmanioza

- *Leishmanioza viscerală*: compuși pentavalenți antimoniali ( $Sb^V$ ), sodium stibogluconat și meglumine antimoniat (20 mg/kgcorp/zi i.v. sau i.m., 28-30 de zile) reprezintă tratamentul de elecție.
  - Amfotericina B (AmB; fie deoxicolat, fie formula cu lipide) se recomandă în zonele cu rezistență la  $Sb^V$  (de exemplu, nord-estul Indiei) sau dacă terapia  $Sb^V$  nu dă rezultate.

- Paromomycin și agentul cu administrare orală miltefosine au fost aprobați pentru tratamentul leishmaniozei viscerale în India.
- AmB lipozomală este tratamentul de elecție pentru pacienții infectați cu HIV.
- *Leishmanioza cutanată*: deși leziunile se vindecă de obicei spontan, poate fi necesar tratamentul dacă leziunea se extinde sau persistă.
  - Agenții topici pot fi eficienți în cazul leziunilor de mici dimensiuni. Tratamentul sistemic este necesar pentru leziunile multiple, leziunile de la nivelul feței, al mâinilor sau al articulațiilor și cele din leishmanioza cutanată a Lumii Noi.
  - Administrarea Sb<sup>v</sup> (20 mg/kgcorp, 30 de zile) constituie cel mai eficient tratament. Excepțiile includ: infecția cauzată de *L. guyanensis* (de preferat, pentamidină izetionat) și infecția cu *L. aethiopica* (de preferat, paromomicinul).
- *Leishmanioza mucoaselor*: se recomandă Sb<sup>v</sup> (20 mg/kgcorp, 30 de zile).
  - Pacienții trebuie supravegheați pe termen lung, recăderile și eșecul terapiei fiind rare.
  - AmB și, probabil, miltefosin pot fi utilizate în caz de recăderi sau eșecul terapiei.

## TRIPANOSOMIAZELE

### ■ BOALA CHAGAS

#### Microbiologie și patogeneză

Boala Chagas sau tripanosomiaza americană este cauzată de *Trypanosoma cruzi*, care se transmite la gazdele mamifere de către insectele reduviide hematofage. Microorganismele diseminează pe cale limfatică și sangvină, adesea parazitând sever țesuturile musculare.

#### Epidemiologie

*T. cruzi* este întâlnită doar în America și produce boala în zonele rurale sărace din Mexic și America Centrală și de Sud. Se estimează că sunt infestate aproximativ 8 milioane de persoane, cu 14 000 de decese anual.

#### Manifestări clinice

O zonă tumefiată, eritematoasă și indurată (chagomul), cu limfadenopatie locală precede de obicei starea de rău, febra, anorexia și edemul feței și al extremităților inferioare.

- Semnul Romaña – edemul nedureros unilateral al țesuturilor palpebrale și perioculare – apare atunci când poarta de intrare este la nivelul conjunctivei.
- Infecția acută se vindecă spontan în 4-8 săptămâni, pacientul intrând în faza asimptomatică a infecției cronice.
- Boala cronică simptomatică devine evidentă după ani sau zeci de ani de la infecția inițială.
  - Simptomele cardiace sunt frecvente și includ: tulburări de ritm, cardiomiopatie segmentală sau dilatativă și tromboembolie.



- Pacienții pot prezenta megaesofag, suferind de disfagie, odinofagie, dureri toracice și regurgitații.
- Poate apărea megacolon, care determină dureri abdominale, constipație cronică, formarea de fecalom, ocluzie și volvulus.

## Diagnostic

Examenul microscopic al sângelui anticoagulant proaspăt, al frotiurilor în strat subțire sau în picătură groasă poate evidenția microorganismul în cazul bolii Chagas acută. Testele serologice nu au rol diagnostic în boala acută. Boala Chagas este diagnosticată prin detectarea anticorpilor IgG specifici. Având în vedere frecvența rezultatelor fals-pozitive, se recomandă ca pozitivitatea printr-o metodă să fie confirmată de cel puțin alte două metode.

## TRATAMENT Boala Chagas

- Pentru tratamentul bolii Chagas sunt disponibile doar două medicamente – nifurtimox și benznidazol – niciunul în întregime eficace.
  - Nifurtimoxul (8-10 mg/kgcorp/zi, divizate în 4 doze orale, 90-120 de zile) reduce durata simptomelor, nivelul parazităriei și rata deceselor, dar asigură vindecarea parazitologică doar în 70% dintre cazuri.
  - Benznidazolul (5 mg/kgcorp divizat în 2 sau 3 doze, 60 de zile) este medicamentul de elecție în America Latină și asigură vindecarea parazitologică în 90% dintre cazuri.
  - Ambele medicamente au o serie de efecte secundare.
- Tratamentul bolii Chagas cronice este controversat; nu există studii care să demonstreze eficacitatea. Totuși, un grup de specialiști convocați de CDC recomandă ca pacienții cu vârsta > 50 de ani cu infestație prezumptivă cronică cu *T. cruzi* să primească tratament.

## BOALA SOMNULUI

### Microbiologie și epidemiologie

Boala somnului sau tripanosomiaza africană umană (TAU) este produsă de paraziți aparținând complexului *Trypanosoma brucei*, fiind transmisă la om de musca țete.

- *T. b. rhodesiense* produce forma est-africană și *T. b. gambiense* determină forma vest-africană; aceste două forme sunt boli distincte din punct de vedere epidemiologic și clinic.
- Omul este singurul rezervor pentru *T. b. gambiense*; infestația apare în primul rând la populația rurală și rareori apare la turiști. Rezervorul pentru *T. b. rhodesiense* este reprezentat de antilope și bovine; turiștii se pot infesta când călătoresc în zone cu animale și vectori infestați.
- TAU a fost aproape eradicată în anii 1960, dar au reapărut cazuri în anii 1990. În anul 2004 au fost raportate 50 000-70 000 de cazuri noi.

### Manifestări clinice

Se caracterizează prin apariția unui șancru tripanosomal la aproximativ o săptămână după mușcătura unei muște țete infestate. Se produce o boală febrilă sistemică, fără implicarea SNC (stadiul I al bolii), care evoluează în timp ce paraziții diseminează pe cale hematogenă și limfatică.

- Puseurile febrile înalte durează câteva zile și sunt separate de perioade afebrile. Pot apărea, de asemenea, stare de rău, cefalee, artralгии, hepatosplenomegalie și alte manifestări nespecifice.
- Limfadenopatia cu ganglioni nedureroși, discreți, de consistență elastică, este marcantă în infestația cu *T. b. gambiense*. Mărirea volumului ganglionilor din triunghiul cervical posterior (semnul Winterbottom) este o caracteristică clasică.
- Invazia SNC (stadiul II al bolii) este caracterizată printr-o stare de indiferență progresivă și somnolență în timpul zilei, uneori alternând cu stare de agitație și insomnie. Semnele extrapiramidale pot include mișcări coreiforme, tremurături și fasciculații; ataxia este frecventă.
- Infestația produsă de *T. b. rhodesiense* este mult mai acută și, netratată, poate duce la deces în decurs de câteva săptămâni sau luni; spre deosebire de aceasta, infestația cu *T. b. gambiense* poate evolua lent luni sau chiar ani.

### Diagnostic

Diagnosticul necesită decelarea parazitului în lichidul exprimat din șancru, în frotiul sangvin în strat subțire sau în picătură groasă, aspiratul din ganglionii limfatici sau din măduva hematogenă și LCR.

- Parazitemia este mai probabilă în stadiul I de boală față de stadiul II și mai degrabă la pacienții infestați cu *T. b. rhodesiense* decât la cei cu *T. b. gambiense*.
- Examinarea LCR este obligatorie la toți pacienții suspecti de această boală. Creșterea presiunii de deschidere, a nivelului proteinelor și a numărului de celule mononucleare sunt frecvente.

### TRATAMENT

#### Boala somnului

##### Stadiul I al bolii

- *T. b. rhodesiense*: suramina (o doză test de 100-200 mg, urmată de 20 mg/kgcorp i.v. în zilele 1, 5, 12, 18 și 26).
  - Cele mai importante efecte secundare ale suraminei sunt: reacțiile de hipersensibilitate și afectarea renală.
  - Înainte de administrarea fiecărei doze este obligatorie efectuarea de analize urinare. Tratamentul trebuie oprit dacă apar hematuria, proteinuria și cilindrii urinari.
- *T. b. gambiense*: pentamidină (4 mg/kgcorp/zi i.m. sau i.v., 10 zile).
  - Efectele secundare grave includ: nefrotoxicitate, afectare hepatică, neutropenie, hipoglicemie și abcese sterile.
  - Suramina este agentul alternativ.

##### Stadiul II de boală

- *T. b. rhodesiense*: melarsoprol (2-3,6 mg/kgcorp/zi divizat în 3 doze, 3 zile; după o săptămână, 3,6 mg/kgcorp/zi divizat în 3 doze, 3 zile; după o săptămână, se repetă ultima schemă). Pentru a reduce encefalopatia determinată de melarsoprol, se administrează prednisolone (1 mg/kgcorp până la o doză maximă zilnică de 40 mg; tratamentul se inițiază cu 1-2 zile înainte de prima doză de melarsoprol și se continuă până la ultima doză).
- *T. b. gambiense*: eflornitina (100 mg/kgcorp i.v. x 4/zi, 2 săptămâni) este medicamentul de elecție, iar melarsoprolul este agentul alternativ.



**Microbiologie și epidemiologie**

Toxoplasmoza este cauzată de parazitul intracelular *Toxoplasma gondii*; gazda definitivă este pisica și animalele pe care aceasta le vânează. Principala cale de transmitere la om este ingestia de chisturi tisulare din solul contaminat, alimente (de exemplu, carne nepreparată termic) sau apă.

- Aproximativ o treime dintre femeile care vin în contact cu *Toxoplasma gondii* în timpul sarcinii transmit parazitul fătului, riscul de transmitere fiind de 65% dacă infestația maternă este dobândită în trimestrul al treilea de sarcină.
- În SUA și în majoritatea statelor europene, rata seroconversiei crește cu vârsta și gradul de expunere; 10-67% dintre persoanele cu vârsta > 50 de ani sunt seropozitive.

**Patogeneză**

Atât imunitatea celulară, cât și cea umorală sunt importante, dar infestația subclinică persistă de obicei toată viața. Pacienților imunocompromiși le lipsesc factorii necesari controlului infestației, consecințele fiind distrucția locală progresivă și insuficiența de organ.

**Manifestări clinice**

La persoanele cu sistem imunitar intact, boala este de obicei asimptomatică (80-90% dintre cazuri), autolimitantă și nu necesită tratament. Spre deosebire de aceștia, pacienții imunocompromiși, inclusiv nou-născuții, pot dezvolta boală gravă, implicând de obicei SNC.

- Cea mai comună manifestare a toxoplasmozei la pacienții imunocompetenți este limfadenopatia cervicală; ganglionii limfatici sunt nedureroși și discreți. La 20-40% dintre pacienți, pot apărea limfadenopatie generalizată, febră > 40°, cefalee, stare de rău și oboseală. Boala clinică se rezolvă în câteva săptămâni, deși limfadenopatia poate persista câteva luni.
- Pacienții imunocompromiși prezintă toxoplasmoză acută prin reactivarea unei infestații latente în 95% dintre cazuri; restul de 5% sunt datorate achiziției de noi paraziți.
  - Manifestările afectării SNC includ: encefalopatie, meningoencefalită și formațiuni lezionale. Pacienții prezintă modificări ale statusului mintal (75%), febră (10-72%), crize epileptice (33%), cefalee (56%) și semne neurologice de focar (60%). Cel mai frecvent implicate sunt: trunchiul cerebral, ganglionii bazali, glanda hipofiză și joncțiunea corticomedulară.
  - Alte organe care pot fi afectate sunt: plămânii, tractul GI, tegumentele, ochii, inima și ficatul. Pneumonia toxoplasmozică poate fi confundată cu cea produsă de *Pneumocystis* deoarece afectează același tip de pacienți și manifestările clinice sunt similare (adică febră, dispnee și tuse neproductivă care evoluează rapid către insuficiență respiratorie).
- Infestația congenitală, care în SUA afectează în fiecare an aproximativ 400-4000 de nou-născuți, poate fi inițial asimptomatică, dar se poate reactiva și afecta ulterior, după zeci de ani, diferite organe (de exemplu, corioretinita).
- *Toxoplasma* cauzează aproximativ 35% dintre toate cazurile de corioretinită în SUA și Europa, majoritatea fiind considerate a fi produse de infestația

congenitală. Manifestările corioretinitei sunt: vedere neclară, afectare maculară cu pierderea vederii centrale, scotoame, fotofobie și dureri oculare. Examenul oftalmologic evidențiază pete alb-gălbui asemănătoare bumbacului, cu margini hiperemice greu de distins. Leziunile mai vechi apar ca niște pete albe, cu margini bine delimitate și puncte negre.

### Diagnostic

Culivarea parazitului este dificil de realizat, acest lucru fiind posibil doar în laboratoare specializate. Cu toate acestea, serologia este metoda de diagnostic principală.

- Rezultatele măsurării nivelurilor IgM, IgG și a avidității anticorpilor pot fi combinate pentru a determina când a apărut infestația. (De reținut că IgM persistă > 1 an.) Aceste teste, împreună cu un panou mai larg de teste serologice, pot fi efectuate la laboratorul de referință pentru *Toxoplasma* de la Palo Alto Medical Foundation ([www.pamf.org/serology/clinicianguide.html](http://www.pamf.org/serology/clinicianguide.html)).
- La pacienții imunocompromiși, un diagnostic clinic suspect se bazează pe manifestările clinice, istoricul expunerii (de exemplu, un titru IgG pozitiv) și evaluarea radiologică. Examinarea radiologică evidențiază leziuni bilaterale cu contrast crescut, în mod tipic în ganglionii bazali și joncțiunea corticomedulară. Aceste leziuni pot fi dificil de deosebit de limfomul cerebral, deși acesta din urmă constă mai frecvent dintr-o singură leziune. Pentru diagnosticul definitiv, poate fi necesară biopsia cerebrală.
- Diagnosticul toxoplasmozei congenitale se bazează pe PCR a lichidului amniotic (pentru a detecta prezența genei B1 a parazitului) și pe persistența anticorpilor IgG și titrul pozitiv al IgM, determinat după o săptămână de la naștere; determinarea titrului IgG trebuie să fie repetată la fiecare 2 luni.
- Toxoplasmoza oculară se diagnostichează prin detectarea leziunilor tipice la examenul oftalmologic și demonstrarea titrului IgG pozitiv în ser și fluidele oculare.

### TRATAMENT

#### Toxoplasmoza

- La pacienții imunocompetenți care prezintă doar limfadenopatie, nu este necesar tratamentul, cu excepția cazului în care prezintă simptome severe și persistente.
- La pacienții imunocompromiși, se administrează pirimetamină plus sulfadiazină. În zonele sărace din punct de vedere economic, o alternativă eficientă este trimetoprim-sulfametaxozolul (TMP-SMX, o tabletă forte zilnic).
  - Pentru pacienții care nu pot lua TMP-SMX, alternativele sunt: dapsonă plus pirimetamină sau atovaquone cu sau fără pirimetamină.
- Infestația congenitală se tratează zilnic, pentru un an, cu piritamină (1 mg/kgcorp), sulfadiazină (100 mg/kgcorp) și acid folic administrate p.o.
- Tratamentul pentru toxoplasmoza oculară constă în piritamină și sulfadiazină sau clindamicină, 30 de zile.

### Chimioprofilaxie

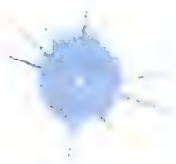
Riscul de boală este foarte înalt la pacienții cu SIDA care sunt seropozitivi pentru *T. gondii* și care au un număr de limfocite T CD4+ < 100/μL. Ca profilaxie împotriva pneumoniei cu *Pneumocytis* și toxoplasmoza, se poate administra



la acești pacienți TMP-SMX (o tabletă forte zilnic). Profilaxia primară și cea secundară trebuie oprite dacă, după instituirea tratamentului antiretroviral, numărul de limfocite T CD4+ > 200/μL timp de 3 luni.

### Măsuri personale de protecție

Infestația cu *Toxoplasma* poate fi prevenită prin evitarea consumului de carne nepreparată termic și a contactului cu materiale contaminate cu oocisturi (de exemplu, cutia cu nisip a pisicii).



Pentru mai multe informații, vezi Reed S. L., Davis CE: Laboratory Diagnosis of Parasitic Infections, cap. E25; Moore T. A.: Pharmacology of Agents Used to Treat Parasitic Infections, cap. e26; și White N. J., Breman J. G.: Atlas of Blood Smears of Malaria and Babesiosis, cap. e27; Moore T. A.: Agents Used to Treat Parasitic Infections, cap. 208, p. 1688; Vannier E., Gelfand J. A.: Babesiosis, cap. 211, p. 1706; Sundar S.: Leishmaniasis, cap. 212, p. 1709; Kirchhoff L. V., Rassi A. Jr.: Trypanosomiasis, cap. 213, p. 1716; și Kim K., Kasper L. H.: *Toxoplasma* Infections, cap. 214, p. 1722, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 118

### Infestațiile cu helminți și ectoparaziți

#### HELMINȚI

##### NEMATODE

Nematodele sau viermii cilindrici care au semnificație clinică pot fi clasificați în nematode tisulare și nematode intestinale.

#### Infestațiile cu nematode tisulare

Cu excepția trichinelozei, aceste infestații sunt cauzate de stadiile larvare invazive care nu ajung la maturitate în gazda umană.

##### Trichineloză

**Microbiologie și epidemiologie** Infestația umană este cauzată de opt specii de *Trichinella*; două dintre aceste specii au distribuție universală: *T. spiralis* și *T. pseudospiralis*.

- Boala apare după ingestia de carne (de obicei, de porc) care conține larve închistate de *Trichinella*.
  - Larvele invadează mucoasa intestinului subțire.
  - După o săptămână, viermii femelă eliberează noi larve, care migrează prin circulația sangvină către musculatura striată și care se închistează.
- Răspunsul imun al gazdei are un efect scăzut asupra larvelor cu sediul în musculatură.
- În SUA sunt raportate anual aproximativ 12 noi cazuri de trichineloză.

**Manifestări clinice.** Majoritatea infestațiilor ușoare (< 10 larve pe gramul de masa musculară) sunt asimptomatice, în timp ce infestațiile grave (peste 50 de larve pe gramul de masa musculară) pot pune viața în pericol.

- În prima săptămână de boală, un număr mare de paraziți care invadează intestinul determină diaree, durere abdominală, constipație, greață și/sau vărsături.
- În a doua săptămână de boală, pacientul prezintă simptome legate de migrarea larvară și invazia musculară: reacții de hipersensibilitate cu febră și hipereozinofilie, edem facial și periorbital, și hemoragii subconjunctivale, retiniene și la nivelul patului unghial. Cele mai frecvente cauze de deces sunt: miocardita cu aritmii sau insuficiența cardiacă.
- La 2-3 săptămâni de la infestație, larvele închistate din mușchi produc miozită, mialgii, edem muscular și slăbiciune musculară, în special la nivelul mușchilor extrinseci oculari, al bicepșii, maseterilor, mușchilor gâtului, mușchilor spinali inferiori și diafragmului.
- Atingând un maxim după 3 săptămâni de la infestație, simptomele scad treptat în intensitate în timpul unei convalescențe prelungite.

**Diagnostic.** La 90% dintre pacienți apare eozinofilie, care poate atinge un nivel mai mare de 50% între a doua și a patra săptămână de la infestație.

- Creșterea titrului anticorpilor specifici antiparazitari la trei săptămâni după infestație confirmă diagnosticul.
- Detectarea larvelor prin examinarea microscopică a cel puțin un gram de țesut muscular proaspăt (nu secțiuni histologice) confirmă, de asemenea, diagnosticul. Cea mai mare aglomerare de paraziți este prezentă în vecinătatea inserțiilor tendinoase.

#### TRATAMENT Trichineloză

- Mebendazolul (200-400 mg x 3/zi, 3 zile, apoi 400 mg x 3/zi, 8-14 zile) sau albendazolul (400 mg x 2/zi, 8-14 zile) sunt active pe paraziții în stadiul enteric, dar eficacitatea lor împotriva larvelor închistate nu este încă demonstrată.
- Glucocorticoizii (de exemplu, prednison, 1 mg/zi, 5 zile) sunt utili pentru miozita severă și miocardită.

**Profilaxie** Larvele pot fi distruse prin prepararea termică a cărnii de porc, până când culoarea acesteia nu mai este rozată, sau prin congelare la  $-15^{\circ}$ , timp de 3 săptămâni; aceste metode sunt utile și în prevenirea infestației cu majoritatea speciilor de *Trichinella*.

#### Larva migrans viscerală și oculară

**Microbiologie și epidemiologie.** Oamenii sunt gazde accidentale pentru nematodele care produc Larva migrans viscerală și oculară. Majoritatea cazurilor sunt produse de ascaridul canin *Toxocara canis*. Infestația apare când oamenii – cel mai frecvent copiii preșcolari – ingerează sol contaminat cu fecale de câine care conțin ouă de *T. canis*. Larvele penetrează mucoasa intestinală și ajung prin fluxul sangvin la diferite organe (de exemplu, plămâni, ficat, SNC), provocând răspunsuri granulomatoase eozinofilice intense.

**Manifestări clinice.** Simptomele caracteristice sunt: febră, stare de rău, anorexie, scădere în greutate, tuse, wheezing, erupții, hepatosplenomegalie și eozinofilie



marcată, ce poate atinge 90%. De obicei, boala oculară apare la copiii mai mari sau la adulții tineri și se caracterizează prin apariția unei formațiuni eozinofilice care seamănă cu retinoblastomul, endoftalmită, uveită și/sau corioretinită.

**Diagnostic** Diagnosticul clinic poate fi confirmat prin testul ELISA pentru anticorpii toxocarici. Examenul materiilor fecale pentru identificarea ouălor nu are nicio valoare deoarece larvele nu se dezvoltă până la stadiul adult pentru a fi capabile să producă ouă.

#### TRATAMENT Larva migrans oculară și viscerală

- Majoritatea infestațiilor cu *Toxocara* sunt autolimitante și se rezolvă fără tratament specific.
- În cazul formei severe de boală, glucocorticoizii reduc complicațiile inflamatorii.
- Nu s-a dovedit că medicamentele antihelmintice, inclusiv mebendazolul și albendazolul, modifică evoluția bolii.
- Tratamentul bolii oculare constă în albendazol (800 mg x 2/zi) și glucocorticoizi pentru 5-20 de zile.

**Larva migrans cutanată** este cauzată de larvele viermilor cu cârlig, de obicei viermele cu cârlig al câinelui sau al pisicii, *Ancylostoma braziliense*. Larvele din solul contaminat penetrează pielea omului, formând leziuni eritematoase, pruriginoase de-a lungul traiectelor sinuoase ale larvelor, înaintând cu câțiva centimetri în fiecare zi. Ivermectinul (o singură doză de 200 µg/kg) sau albendazolul (200 mg x 2/zi, 3 zile) pot ameliora simptomele acestei infestații autolimitante.

#### Infestațiile intestinale cu nematode

Peste un miliard de oameni de pe tot cuprinsul globului sunt infectați cu nematode intestinale, mai frecvent în regiunile cu sanitație precară, în special în țările subdezvoltate din regiunea tropicală și subtropicală. Deoarece majoritatea paraziților helmintici nu se autoreproduc, boala clinică (spre deosebire de infestația asimptomatică) necesită în general o ședere prelungită într-o regiune endemică și este legată de intensitatea infestării.

#### Ascaridoza

**Microbiologie.** Ascaridoza este cauzată de *Ascaris lumbricoides*, cel mai mare nematod intestinal, care poate atinge până la 40 cm lungime.

- Oamenii – în special copiii mici – se infestază prin ingestia de sol contaminat cu fecale care conțin ouă de ascarid.
- Larvele eclozează în intestin, invadează mucoasa, migrează spre plămâni, penetrează alveolele, ajung apoi în arborele bronșic și se întorc prin înghițire în intestinul subțire unde se dezvoltă până la stadiul de viermi adulți, fiecare femelă producând până la 240 000 de ouă pe zi, care sunt eliminate prin materiile fecale.

**Manifestări clinice.** Cele mai multe infestații sunt asimptomatice, deoarece încărcătura de viermi este mică. În timpul fazei pulmonare a migrării larvare (după aproximativ 9-12 zile de la ingestia ouălor), pacienții pot dezvolta tuse și disconfort substernal, ocazional însoțite de dispnee sau spută cu striatii sangvinolente, febră și eozinofilie.

- Poate apărea pneumonia eozinofilică (sindromul Löffler).
- În infecțiile masive, un bolus mare de viermi agregați poate produce ocazional dureri, ocluzia intestinului subțire, perforare, invaginare, volvulus, obstrucție biliară și colică biliară sau pancreatită.

**Examene de laborator** Ouăle de *Ascaris* (65 pe 45  $\mu\text{m}$ ) pot fi detectate în eșantioane de materii fecale. Uneori, viermii adulți se pot elimina prin materiile fecale sau prin cavitatea bucală.

#### TRATAMENT Ascaridoza

O singură doză de albendazol (400 mg), mebendazol (500 mg) sau ivermectin (150-200  $\mu\text{g/kgcorp}$ ) este eficientă. Pirantel pamoatul (o singură doză de 11 mg/kgcorp; doza maximă, 1 g) este sigur de administrat în sarcină.

#### Viermii cu cârlig

**Microbiologie** *Ancylostoma duodenale* și *Necator americanus* provoacă infestații la om. Larvele infectante prezente în sol penetrează pielea, migrează la plămâni prin fluxul sangvin, invadează alveolele, urcă în arborele bronșic, sunt înghițite și ajung în intestinul subțire unde se maturizează, devenind viermi adulți, se atașează la mucoasă aspirând sânge (0,2 mL/zi pentru fiecare vierme adult de *Ancylostoma*) și lichid interstițial.

**Manifestări clinice** Majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice. Infestația cronică determină deficiență de fier și – la persoanele subnutrite – anemie progresivă și hipoproteinemie, slăbiciune musculară și dispnee. Larvele pot cauza o erupție pruriginoasă („prurit de pământ”) la locul penetrării cutanate și trac-turi sinuoase prin migrarea subcutanată (similar cu larva migrans cutanat).

**Examene de laborator** Ouăle viermilor cu cârlig (40 pe 60  $\mu\text{m}$ ) pot fi detectate în eșantioane de materii fecale. Procedeele de concentrare a materiilor fecale pot fi necesare pentru detectarea infestațiilor ușoare.

#### TRATAMENT Viermii cu cârlig

- Albendazolul (400 mg, o singură doză), mebendazol (500 mg, o singură doză) sau pirantel pamoatul (11 mg/kgcorp, 3 zile) sunt eficiente. Dacă este necesar, trebuie asigurate suport nutrițional și suplimentare cu fier, împreună cu tratamentul antiparazitar.

#### Strongiloidoza

**Microbiologie și epidemiologie** Spre deosebire de alți helminți, *Strongyloides stercoralis* se poate înmulți în gazda umană, permițând întreținerea ciclurilor de autoinfecție prin producerea internă a larvelor infectante.

- Infestația apare când larvele filariforme din solul contaminat cu fecale penetrează pielea sau mucoasele.
  - Larvele sunt transportate la plămâni pe cale sangvină, unde invadează alveolele, pătrund apoi în arborele bronșic, în căile aeriene superioare și sunt înghițite, ajungând în intestinul subțire. Aici larvele se maturizează și penetrează mucoasa intestinală proximală; ouăle se fixează în mucoasa intestinală.



- Larvele rabditiforme sunt eliminate împreună cu materiile fecale în sol sau se pot dezvolta direct în larve filariforme care penetrează peretele colonic sau pielea perianală, intrând în circulația sangvină, realizând continuă reinfecție internă.
- Autoinfecția este limitată de factori necunoscuți ai sistemului de apărare a gazdei, a cărei perturbare (de exemplu, prin terapie cu glucocorticoizi) poate duce la hiperinfecție.

**Manifestări clinice** În strogiloidoza necomplicată, apar manifestări cutanate și/sau abdominale, cum ar fi urticaria recurentă, larva currens (o erupție patognomonică eritematoasă, pruriginoasă, serpiginoasă, care avansează cu viteză de până la 10 cm pe oră în decursul migrării larvare), dureri abdominale, greață, diaree, sângerări și scădere în greutate.

- Boala diseminată implică țesuturile extraintestinale și extrapulmonare: sistemul nervos central, peritoneul, ficatul și rinichii.
  - Septicemia cu germeni Gram-negativi, pneumonia sau meningita pot complica sau domina evoluția clinică.
  - Boala poate fi fatală la pacienții tratați cu glucocorticoizi; infestația diseminată apare rar la pacienții infectați cu HIV-1.
- Eozinofilia fluctuantă este frecventă în strongiloidoza necomplicată, dar este rară în forma diseminată.

**Diagnostic** Un singur examen coproparazitologic detectează larvele rabditiforme (aproximativ 250 μm lungime) la o treime dintre cazurile de strongiloidoză necomplicată. În probele de conținut duodenojejunal, se pot evidenția paraziții dacă examenele coproparazitologice repetate sunt negative.

- Anticorpii pot fi detectați prin metoda ELISA.
- În strongiloidoza diseminată, larvele filariforme trebuie căutate la examenul coproparazitologic și în probele obținute din alte zone posibile de localizare a larvelor migratoare (de exemplu, spută, lichid de lavaj bronhoalveolar, lichid de drenaj chirurgical).

#### TRATAMENT

#### Strongiloidoza

- Ivermectinul (200 μg/kg corp/zi, 2 zile) este mai eficient decât albendazolul (400 mg/zi, 3 zile). Pacienții asimptomatici trebuie tratați din cauza posibilității hiperinfecției fatale tardive.
- Pacienții cu strongiloidoză diseminată primesc tratament cu ivermectin pentru ≥ 5-7 zile (sau până la eradicarea parazitului).

#### Enterobiaza

**Microbiologie și epidemiologie** Enterobiaza (oxiuraza) este cauzată de *Enterobius vermicularis* și afectează aproximativ 40 de milioane de persoane în SUA (în special copii).

- Femela purtătoare de ouă migrează în timpul nopții de la nivelul cecului în regiunea perianală și elimină până la 10 000 de ouă care devin infectante în câteva ore.
- Autoinfecția și transmiterea interumană apare prin grataj perianal și transportul ouălor infectate la gură.

**Manifestări clinice** Pruritul perianal este simptomul principal și adesea se accentuează în timpul nopții. Eozinofilia este rară.

**Diagnostic** Ouăle (55 pe 25  $\mu\text{m}$  și aplatizate pe o parte) sunt detectate la examinarea microscopică a unei benzi de acetat de celuloză aplicată dimineața în regiunea perianală.

#### **TRATAMENT** Enterobiaza

- Toate persoanele afectate trebuie tratate cu o doză de mebendazol (100 mg), albendazol (400 mg) sau pirantel pamoat (11 mg/kgcorp, maximum 1 g), care se repetă după două săptămâni. Toate persoanele care locuiesc în aceeași casă trebuie, de asemenea, tratați pentru a elimina rezervoarele pentru o potențială reinfecție.

#### **Filarioza și infestațiile înrudite**

Filariile, care infectează peste 170 de milioane de persoane pe tot globul, sunt nematode localizate în țesutul subcutanat și în vasele limfatice. De obicei, infestația apare doar prin expuneri repetate și prelungite la larvele infectate; cu toate acestea, filarioza este în mod caracteristic mai intensă și acută la persoanele nou expuse în comparație cu nativii din zonele endemice.

- Filariile au un ciclu de viață complex, incluzând stadiul larval infectant (gazde sunt insectele) și stadiul de viermi adulți (gazda este omul).
  - Microfilariile (200-250  $\mu\text{m}$  lungime, 5-7  $\mu\text{m}$  lățime) rezultă din adulți și fie circulă prin sânge, fie migrează prin piele.
  - Microfilariile sunt ingerate de vectorul artropod, unde, în 1-2 săptămâni se dezvoltă larvele infectante.
- *Wolbachia*, un endosimbiont asemănător cu *Rickettsia*, se găsește în toate stadiile paraziților *Brugia*, *Wuchereria*, *Mansonella* și *Onchocerca* și a devenit o țintă pentru chimioterapia antifilarială.

#### **Filarioza limfatică**

**Microbiologie** Filarioza limfatică este cauzată de *Wuchereria bancrofti* (cel mai frecvent), *Brugia malayi* sau *B. timori*, care sunt localizate în canalele limfatice și în ganglionii limfatici, unde produc lezare inflamatorie.

**Manifestări clinice** Principalele manifestări clinice sunt: microfilaremia subclinică, hidrocelul, adenolinfangita acută (ADL) și boala limfatică cronică.

- ADL se asociază cu febră înaltă, inflamație limfatică și edem tranzitor local. În filarioza bancroftiană și cea brugiană pot fi implicate atât extremitățile inferioare, cât și cele superioare, dar *W. bancrofti* afectează aproape exclusiv limfaticele genitale.
- ADL poate evolua spre obstrucție limfatică și elefantiazis cu edem dur, îngroșarea țesuturilor subcutanate și hiperkeratoză. Este obișnuită suprainfectarea bacteriană.

**Diagnostic** Identificarea parazitului este dificilă, dar microfilariile pot fi găsite în sângele periferic, în lichidul din hidrocel și, ocazional, în alte lichide corporale.

- Momentul recoltării sângelui este esențial și trebuie să se bazeze pe periodicitatea microfilariilor în zona endemică implicată (în principal nocturnă în majoritatea regiunilor).



- Există două teste pentru detectarea antigenelor circulante ale *W. bancrofti*. Reacția de polimerizare în lanț (PCR), bazată pe analiza AND-ului *W. bancrofti* și *B. malayi* în sânge, a fost, de asemenea, perfecționată.
- Ecografia de înaltă frecvență (cu tehnici Doppler) a scrotului la bărbați sau a sânilor la femei poate identifica paraziții mobili.
- Prezența anticorpilor antifilariali sprijină diagnosticul, dar reacțiile încrucișate cu alte infestații antihelmintice determină o interpretare dificilă a acestor caracteristici.

**TRATAMENT****Filarioza limfatică**

- Pacienții cu filarioză limfatică activă (definită prin microfilaremie, pozitivitatea antigenului sau prezența de viermi adulți detectați la ecografie) trebuie tratați cu dietilcarbamazină (DEC; 6 mg/kgcorp/zi, 12 zile). Ca alternativă cu eficacitate în eliminarea macrofilariei se recomandă albendazol (400 mg x 2/zi, 21 de zile, sau albendazol și DEC, zilnic, 7 zile și doxiciclină (100 mg x 2/zi, 4-6 săptămâni).
- O doză unică de albendazol (400 mg) combinată cu DEC (6 mg/kgcorp) sau ivermectin (200 μg/kgcorp) are activitate eficientă de distrugere a microfilariei, utilizându-se în campaniile de eradicare a filariozei limfatice.
- La pacienții cu filarioză limfatică cronică, tratamentul se concentrează pe igienă, prevenirea suprainfectării bacteriene și fizioterapie. Tratamentul medicamentos se administrează pacienților cu infestație activă.

**Oncocercroza**

**Microbiologie și epidemiologie** Oncocercroza („cecitatea riverană”) este cauzată de nematodul *Onchocerca volvulus*, care infestază 37 de milioane de persoane pe tot globul și se transmite prin înțepătura unei muște negre infestate, care își are habitatul de-a lungul cursurilor râurilor repezi și a torentelor de apă.

- Larvele depuse în tegument prin înțepătura unei muște negre infectante se dezvoltă în viermi adulți (dimensiunile femelei și ale masculului adult sunt de aproximativ 40-60 cm și, respectiv, 3-6 cm) care se găsesc în nodulii subcutanați (oncocercomata). După 7 luni până la 3 ani de la momentul infestației, femelele purtătoare eliberează microfilarie care migrează din nodul și se concentrează în derm.
- Spre deosebire de filarioza limfatică, oncocercroza se caracterizează prin faptul că microfilarie produc leziunile inflamatorii.

**Manifestările clinice** Oncocercroza are în principal manifestări dermatologice (o erupție intens pruriginoasă papulară sau oncocercomata ferm, nedureros), dar afectarea vizuală este cea mai gravă complicație la pacienții cu infestație moderată sau masivă.

- Conjunctivita cu fotofobie este o manifestare timpurie a bolii.
- Keratita sclerozantă (cauza cea mai frecventă a orbirii prin oncocercroză în Africa, afectând 1-5% dintre pacienți), uveita anterioară, iridociclita și glaucomul secundar din cauza deformării pupile sunt cele mai grave complicații oculare.

**Diagnostic** Diagnosticul definitiv se bazează pe identificarea viermelui adult într-un nodul excizat sau a microfiliariilor într-un fragment de piele.

- Evaluarea anticorpilor specifici și PCR pentru detectarea ADN-ului oncocercal se efectuează în laboratoare de referință.
- Eozinofilia și nivelul seric crescut al IgE sunt frecvente, dar nespecifice.

#### TRATAMENT Oncocercоза

- Ivermectinul (o doză unică de 150 µg/kgcorp), administrat anual sau la 6 luni, distruge microfiliariile și este medicamentul de elecție în oncocercоза.
  - În regiunile africane unde *O. volvulus* este co-endemic cu *Loa loa*, ivermectinul este contraindicat din cauza riscului de encefalopatie gravă post-tratament.
  - Tratamentul cu doxiciclină pentru 6 săptămâni este macrofilaristatic, sterilizând femelele adulte pentru o perioadă lungă de timp, și, de asemenea, țintește endosimbiontul *Wolbachia*.
- Nodulii la nivelul capului trebuie excizați din cauza riscului de infecție oculară.

#### ■ TREMATODELE

- Trematodele sau viermii plăți pot fi clasificați în funcție de țesutul invadat: sânge, arbore biliar, intestine și plămâni.
- Ciclul de viață include o gazdă definitivă – un mamifer (de exemplu, oamenii) în care viermii adulți produc ouă prin înmulțire sexuală – și o gazdă intermediară (de exemplu, melcii), în care miracidiile se înmulțesc asexuat, formând cercarii. Viermii nu se multiplică în gazda definitivă.
- Infestația umană apare fie prin penetrația pielii, fie prin ingestie.
- Infestația cu trematode care migrează prin sau sunt fixate în țesuturi se asociază cu un grad moderat până la înalt de eozinofilie.

#### Schistosomiаza

**Microbiologie și epidemiologie** Cinci specii cauzează schistosomiаza umană: speciile intestinale *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* și *S. intercalatum*, și specia urinară *S. haematobium*.

- După ce cercarii infectanți penetrează pielea intactă, ei se maturează în schistosomulă și migrează de-a lungul vaselor limfatice și al venelor la plămâni și, în final, la ficat. Viermii maturizați sexual migrează la venele ureterelor și ale vezicii urinare (*S. haematobium*) sau ale mezenterului (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* și *S. intercalatum*) și depun ouăle.
  - Unele ouă sunt extrudate în lumenul intestinal sau urinar, de unde sunt eliminate și pot ajunge în apă, ciclul biologic reluându-se.
  - Persistența ouălor în țesuturi determină un răspuns granulomatos din partea gazdei și fibroză.
- Schistosomele infestază 200-300 de milioane de persoane din America de Sud, Caraibe, Africa, Orientul Mijlociu și Asia de Sud-Est.

**Manifestări clinice** Schistosomiаza apare în trei stadii care variază în funcție de specie, intensitatea infestării și de factori care țin de gazdă.



- *Invazia cercarială*, mai frecventă în infestația cu *S. mansoni* și *S. japonicum*, cauzează o erupție maculopapulară pruriginoasă („pruritul înotătorului”) 2-3 zile mai târziu.
- *Schistosomiaza acută* (febra Katayama) se manifestă la 4-8 săptămâni de la invazia cutanată ca o afecțiune asemănătoare bolii serului, caracterizată prin febră, limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie și eozinofilie semnificativă.
- *Schistosomiaza cronică* determină manifestări care depind în primul rând de specia de *Schistosoma* implicată.
  - Speciile intestinale cauzează dureri colicative abdominale, diaree sangvinolentă, anemie, hepatosplenomegalie, hipertensiune portală și varice esofagiene cu sângerare.
  - Speciile urinare determină disurie, polakiurie, hematurie, obstrucție cu hidroureter și hidronefroză, fibroza granuloamelor vezicale și dezvoltarea tardivă de carcinoame cu celule scuamoase ale vezicii urinare.
  - Pot apărea boala pulmonară (de exemplu, endarterită obliterantă, hipertensiune pulmonară, cord pulmonar) și afectarea SNC (de exemplu, epilepsie jacksoniană, mielită transversă), fiind cauzate de granuloame și fibroză.

**Diagnostic** Diagnosticul se bazează pe istoricul geografic, manifestările clinice și prezența de ouă de schistosoma în materiile fecale.

- Testele serologice pentru detectarea anticorpilor antischistosome pot avea rezultate pozitive înainte ca ouăle să fie depistate în materiile fecale.
- De asemenea, infestația poate fi depistată prin examinarea probelor de țesut obținute prin biopsie rectală.

#### TRATAMENT

#### Schistosomiaza

- Deoarece tratamentul antischistosomial nu are impact semnificativ asupra viermilor maturi, terapia inițială pentru schistosomiaza acută constă în măsuri suportive și tratament cu corticosteroizi.
  - După rezolvarea fazei acute critice, o singură zi de tratament cu praziquantel (20 mg/kgcorp x 2/zi pentru infestația cu *S. mansoni*, *S. intercalatum* și *S. haematobium*, 20 mg/kgcorp x 3/zi pentru infestația cu *S. japonicum* și *S. mekongi*) determină vindecarea în 85% dintre cazuri și reduce numărul de ouă cu > 90%.
  - Manifestările tardive, cum este fibroza, nu se ameliorează cu tratament.

**Profilaxie** Persoanele care călătoresc în regiuni endemice trebuie să evite contactul cu toate organismele de apă dulce.

#### Trematode cu localizare hepatică (biliară)

- Clonorchiaza (cauzată de *Clonorchis sinensis*) și opisthorchiaza (produsă de *Opisthorchis viverrini* și *O. felineus*) sunt endemice în Asia de Sud-Est și Europa de Est.
  - Oamenii se infectează după ingestia metacercarilor prezenți în peștele de apă dulce infestat care nu este preparat termic; larvele migrează prin ampula lui Vater în canalele biliare unde se maturizează.
  - Majoritatea indivizilor infestați sunt asimptomatici; infestațiile cronice sau repetate determină colangită, colangihepatită, obstrucție biliară și se asociază cu colangiocarcinomul.

- Praziquantelul (25 mg/kgcorp x 3, o zi) este tratamentul pentru infestația acută.
- Fasciolaza (produsă de *Fasciola hepatica* și *F. gigantica*) este endemică în țările în care se cresc oi și are o prevalență pe glob de 17 milioane de cazuri.
  - Oamenii se infestază prin ingestia de plante acvatice infestate (de exemplu, măcrișul de baltă).
  - Boala acută apare la 1-2 săptămâni după infestație, cu febră, dureri în hipocondrul drept, hepatomegalie și eozinofilie. Infestația cronică este rareori asociată cu obstrucția canalului biliar și ciroza biliară.
  - Pentru tratament, se utilizează triclabendazolul în doză unică de 10 mg/kgcorp.
- Identificarea ouălor și a paraziților (O & P) în materiile fecale asigură diagnosticul de certitudine în această infestație.

**Trematode cu localizare pulmonară** Oamenii se infestază cu specii de *Paragonimus* prin ingestia de crabi sau raci de apă dulce infestați.

- Infestația acută determină hemoragie pulmonară, necroză cu formarea de chisturi și infiltrate eozinofilice parenchimotoase. Pacienții cu infestație masivă prezintă tuse cu expectorație ruginie sau spută sangvinolentă, asociate cu eozinofilie în sângele periferic.
  - În infestația cronică poate predomina bronșita sau bronșiectazia.
  - De asemenea, poate fi afectat SNC, cu apariția de crize epileptice.
- Diagnosticul se bazează pe identificarea O & P în sputa sau materii fecale; de asemenea, pot fi utile și testele serologice.
- Praziquantelul (25 mg/kgcorp x 3/zi, 2 zile) este tratamentul de elecție.

## ■ CESTODELE

Cestodele sau teniile sunt viermi plați, segmentați, grupați în două categorii, în funcție de tipul de gazdă – definitivă sau intermediară – a omului. Cestodele se atașează de mucoasa intestinală prin intermediul unor ventuze de sucțiune sau șanțuri localizate la nivelul scolexului. După scolex, se află un gât scurt din care se formează proglotele (segmentele).

### Infestațiile produse de *Taenia saginata* și *Taenia asiatica*

**Microbiologie** Omul este gazdă definitivă pentru *Taenia saginata*, viermele plat al bovinelor, și *T. asiatica*, viermele plat al porcilor, care se găsesc în jejunul superior. Ouăle sunt excretate în materiile fecale, apoi sunt ingerate de bovine sau alte erbivore (*T. saginata*) sau de porci (*T. asiatica*); larvele se închistează (cisticerci) în mușchii striati ai acestor animale. Prin ingestia cărnii de vită crude sau insuficient preparate termic, cisticercii se maturizează, devenind viermi adulți în aproximativ 2 luni.

**Manifestări clinice** Pacienții devin conștienți de infecție prin observarea eliminării proglotelor în materiile lor fecale, putând apărea senzații de disconfort perianal, dureri abdominale ușoare, greață, modificarea apetitului, stare de slăbiciune musculară și scădere în greutate.

**Diagnostic** Diagnosticul se bazează pe detectarea ouălor sau a proglotelor în materiile fecale; de asemenea, ouăle pot fi depistate în zona perianală folosind o baghetă cu o bandă de celofan (la fel ca pentru infestația cu oxiuri). Caracteristice sunt eozinofilia și creșterea titrului de IgE.



### TRATAMENT Infestațiile produse de *Taenia saginata* și *Taenia asiatica*

Tratamentul constă în administrarea unei singure doze de praziquantel (10 mg/kgcorp).

### Infestația produsă de *Taenia solium* și *cisticercoza*

**Microbiologie și patogeneză** Oamenii sunt singura gazdă definitivă pentru *T. solium* (tenia porcului), porcul fiind gazdă intermediară.

- Boala are două forme, în funcție de stadiul în care se află parazitul în momentul ingestiei.
  - Prin ingestia cărnii de porc nepreparate termic, care conține cisticerci, omul dezvoltă infestație intestinală cu forma adultă a viermelui și o boală similară teniazei saginata.
  - Dacă omul ingerează ouă de *T. solium* (de exemplu, prin contactul direct cu un purtător de tenie sau prin autoinfecție), el va dezvolta cisticercoză din cauza penetrării peretelui intestinal de către larve și a migrării acestora în țesuturi.

**Manifestări clinice** Infestațiile intestinale sunt, în general, asimptomatice, cu excepția pasajului fecal al proglotelor. Manifestările clinice ale cisticercozei depind de numărul și localizarea cisticercilor, ca și de extinderea răspunsului inflamator asociat sau de cicatrizare.

- Cisticercii pot fi găsiți oriunde în organism, dar cel mai frecvent la nivelul creierului, al mușchilor scheletici, al țesuturilor subcutanate și al ochilor.
- Cele mai frecvente manifestări sunt cele neurologice, incluzând crizele epileptice (din cauza inflamației care înconjoară cisticercii localizați în creier), hidrocefalia (prin obstrucția fluxului LCR de către cisticerci și inflamația însoțitoare sau prin arahnoidită) și semnele de creștere a presiunii intracraniene (de exemplu, cefalee, greață, vărsături, tulburări de vedere).

**Diagnostic** Diagnosticul infestației intestinale este stabilit prin evidențierea ouălor sau a proglotelor în materiile fecale. Criteriile pentru diagnosticul cisticercozei sunt redate în **Tabelul 118-1**. Caracteristicile examinărilor neuroimagingistice sunt: leziuni chistice cu sau fără contrast, una sau mai multe calcificări nodulare sau leziuni focale.

### TRATAMENT Infestația produsă de *Taenia solium* și *cisticercoza*

- Infestația intestinală răspunde la o doză unică de praziquantel (10 mg/kgcorp), dar există riscul provocării unui răspuns inflamator la nivelul SNC, în cazul prezenței concomitente a cisticercozei criptice.
- Neurocisticercoza poate fi tratată cu albendazol (15 mg/kgcorp/zi, 8-28 de zile) sau praziquantel (50-100 mg/kgcorp/zi divizat în 3 doze, 15-30 de zile).
  - Având în vedere posibilitatea unui răspuns inflamator la tratament, pacienții trebuie atent monitorizați și li se administrează doze ridicate de glucocorticoizi în timpul tratamentului antiparazitar.
  - Deoarece glucocorticoizii induc metabolismul praziquantelului, trebuie asociată cimetidina pentru a inhiba acest efect.
  - Măsurile suportive includ administrarea de medicamente antiepileptice și tratamentul hidrocefaliei.

**TABLE 118-1 CRITERIILE DE DIAGNOSTIC PENTRU CISTICERCOZA UMANĂ<sup>a</sup>**

1. Criterii absolute
  - a. Demonstrarea existenței cisticercilor prin examinarea histologică sau microscopică a materialului biopsiat.
  - b. Vizualizarea parazitului în ochi prin examenul oftalmoscopic.
  - c. Demonstrarea neuroradiologică a leziunilor chistice conținând scolecșii caracteristici.
2. Criterii majore
  - a. Leziuni neuroradiologice sugestive pentru neurocisticercoză
  - b. Demonstrarea anticorpilor anticisticerci în ser prin testul EITB (*Enzyme-Linked Immunoelctrotransfer Blot*).
  - c. Rezoluția spontană a leziunilor chistice intracraniene sau după tratamentul cu albendazol sau praziquantel.
3. Criterii minore
  - a. Leziuni compatibile cu neurocisticercoză detectate prin studii de neuroimagică.
  - b. Manifestări clinice sugestive pentru neurocisticercoză.
  - c. Demonstrarea prezenței anticorpilor anticisticerci sau a antigenelor specifice în LCR prin ELISA.
  - d. Dovezi ale prezenței cisticercilor în afara SNC (de exemplu, calcificări în formă de țigaretă în țesuturile moi)
4. Criterii epidemiologice
  - a. Rezidență în zone endemice pentru cisticercoză.
  - b. Călătorii frecvente în zone endemice pentru cisticercoză.
  - c. Contact casnic cu un individ infestat cu *Taenia solium*

<sup>a</sup> Diagnosticul este confirmat fie de un criteriu absolut, fie de două criterii majore, un criteriu minor și un criteriu epidemiologic. Un diagnostic probabil este susținut de îndeplinirea (1) unui criteriu major plus două criterii minore, (2) a unui criteriu major plus un criteriu minor și un criteriu epidemiologic, sau, (3) a trei criterii minore plus un criteriu epidemiologic.

**Sursă:** modificat după Del Brutto O. H. și colab.: *Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis*. Neurology 57:177, 2001.

### Echinococoza

**Microbiologie și epidemiologie** Omul este gazdă intermediară pentru larvele de *Echinococcus* și se îmbolnăvește de echinococoză prin ingerarea ouălor din materiile fecale ale câinilor (*E. granulosus*).

- După ingestia ouălor, embrionii sunt eliberați, penetrează mucoasa intestinală, intră în circulația portală, fiind transportați la diferite organe, în special la ficat și plămâni. Larvele se dezvoltă în chisturi hidatice uniloculare pline cu lichid; chisturile-fiice se dezvoltă la rândul lor din aceste chisturi sub forma unor structuri chistice germinante (vezicule proligere). Chisturile se măresc lent, în decurs de câțiva ani.



- Speciile de *Echinococcus* sunt prevalente pe toate continentele, dar în special în zonele în care există creșteri animaliere în asociere cu câini.
- *Echinococcus multilocularis*, întâlnit în regiunile arctice și subarctice, este similar, dar speciile canine sălbatice (de exemplu, vulpile) sunt gazdele definitive, iar rozătoarele, gazdele intermediare. Parazitul este multilocular, iar veziculele invadează progresiv țesuturile gazdei.

**Manifestări clinice** Creșterea chistului exercită efecte de ocupare a spațiului, cauzând simptome în organele afectate (de obicei plămânul și ficatul); ficatul este implicat în două treimi dintre infestațiile cu *E. granulosus* și în aproape toate cele cu *E. multilocularis*.

- Pacienții cu boală hepatică prezintă de obicei dureri abdominale sau o masă palpabilă în hipocondrul drept. Compresia canalului biliar poate simula o boală biliară și ruptură sau scurgerea lichidului dintr-un chist hidatic poate cauza febră, prurit, urticarie, eozinofilie sau episoade anafilactice.
- Chisturile hidatice pulmonare se pot rupe în arborele bronșic sau în cavitatea peritoneală, cauzând tuse, secreție bronșică cu gust sărat, dureri toracice sau hemoptizie.
- Ruptura chisturilor poate determina diseminare multifocală.
- Infestația cu *E. multilocularis* se prezintă în mod obișnuit ca tumori hepatice, cu distrugere a ficatului și extindere în structurile vecine (de exemplu, plămâni, rinichi) sau la distanță (de exemplu, creier, splină).

**Diagnostic** Studiile imagistice radiologice sunt importante pentru detectarea și evaluarea chisturilor hidatice.

- Chisturile-fiice aflate într-un chist de dimensiuni mai mari sunt patognomonice pentru *E. granulosus*.
- Testele serologice au rezultate pozitive în aproximativ 90% în afectarea hepatică, dar rezultatele pot fi negative la 50% dintre pacienții cu boală pulmonară.
- Aspirația în scop diagnostic nu este recomandată deoarece scurgerea lichidului hidatic poate produce diseminare sau reacții anafilactice.



## TRATAMENT

### Echinococoză

- Tratamentul echinococozei se face în funcție de dimensiunile, localizarea și manifestările clinice ale chisturilor, ținând seama de starea de sănătate globală a pacientului. În infestația cu *E. granulosus* se recomandă stadializarea ecografică.
- În unele cazuri, necomplicate se recomandă PAIR [aspirație percutanată, perfuzie cu agenți scolicidal (etanol 95% sau soluție salină hipertonică) și reaspirație].
  - Pentru profilaxia echinococozei peritoneale secundare, apărute ca urmare a scurgerilor accidentale de lichid în timpul tratamentului, se administrează albendazol (7,5 mg/kgcorp x 2/zi, cu 4 zile înainte de procedură și cel puțin 4 săptămâni după).
  - PAIR este contraindicat în cazul chisturilor superficiale, al chisturilor cu septuri interne groase și al chisturilor care comunică cu arborele biliar.
- Rezecția chirurgicală este tratamentul de elecție pentru chisturile complicate determinate de *E. granulosus*.
  - Albendazolul trebuie administrat profilactic, așa cum a fost descris mai sus. Praziquantelul (50 mg/kgcorp zilnic, 2 săptămâni) poate grăbi distrugerea protoscolecșilor.

- Administrarea doar de medicamente (albendazol, 3-6 luni) determină vindecarea a aproximativ 30% dintre cazuri și ameliorarea clinică a altor 50%.
- Infestația cu *E. multilocularis* se tratează chirurgical; albendazolul se administrează cel puțin 2 ani după intervenția chirurgicală prezumptiv curativă. În cazul în care tratamentul chirurgical nu vindecă infestația, albendazolul se administrează pe o perioadă de timp nedefinită.

**Difilobotriaza** *Diphyllbothrium latum*, cel mai lung cestod (până la 25 metri), se atașează la mucoasa ileală și, ocazional, la cea jejunală. Oamenii se infestază prin consumul de pește crud sau afumat infestat. Simptomele sunt rare și de obicei ușoare, dar infestația, în special în Scandinavia, poate cauza deficiență de vitamină B<sub>12</sub> deoarece absoarbe cantități mari din această vitamină și interferează cu absorbția ileală a vitaminei. Până la 2% dintre pacienții infestați, în special vârstnicii, au o anemie megaloblastică asemănătoare cu anemia pernicioasă și pot prezenta sechele neurologice ale deficitului de vitamină B<sub>12</sub>. Diagnosticul se bazează pe detectarea ouălor în materiile fecale. Praziquantelul (5-10 mg/kgcorp, doză unică) este medicamentul de elecție pentru difilobotriază.

## ECTOPARAZIȚII

Ectoparaziții sunt artropode sau helminți care infestază pielea altor animale, de unde obțin hrană și adăpost. Aceste microorganisme pot produce leziune directă, hipersensibilitate sau inoculează toxine sau alți patogeni.

### Scabia

**Etiologie și epidemiologie** Scabia (râia) este produsă de acarianul *Sarcoptes scabiei*, care infestază aproximativ 300 de milioane de oameni în întreaga lume.

- Femelele de acarian sapă tunele în stratul cornos al pielii, unde depun ouă care se maturizează în 2 săptămâni, devenind adulți care reinvadează aceeași gazdă sau alta.
- Transmiterea scabiei este facilitată de contactul intim cu o persoană infestată sau, în caz de zone aglomerate, de igiena precară sau de contact sexual cu parteneri multipli.

**Manifestări clinice** Pruritul, cauzat de reacția de sensibilizare la excrețiile acarianului, este mai supărător noaptea și după dușurile fierbinți. Galeriile săpate de acarian au aspect linii ondulate de culoare închisă (lungime ≤ 15 mm), majoritatea leziunilor fiind localizate în spațiile interdigitale, la nivelul feței volare a articulației pumnului, la coate și penis. Scabia norvegiană sau crustoasă – o hipeinfestație cu mii de acarienii – este asociată cu administrarea de glucocorticoizi și cu afecțiuni cu imunodeficiență.

**Diagnostic** La examinarea microscopică a materialului obținut prin raclaj de la nivelul șanțurilor, se evidențiază acarienii, ouăle sau fecalele lor.

### TRATAMENT Scabia

- Permetrin unguent (5%) trebuie aplicat în strat subțire retroauricular și pe tot corpul de la gât în jos, după baie, și se spală după 8 ore cu apă și săpun. De asemenea, poate fi eficientă o doză de ivermectin (200 μg/kgcorp), dar nu a fost aprobat încă în SUA de Food and Drug Administration pentru tratamentul scabiei.



- În cazul scabiei crustoase, se aplică inițial un agent keratolitic (de exemplu, acid salicilic 6%) și apoi un agent scabucid pe tot corpul, inclusiv pe scalp, față și urechi. De asemenea, se administrează două doze de ivermectin la interval de 1-2 săptămâni.
- Pruritul și hipersensibilitatea pot persista săptămâni sau luni și trebuie administrat tratament simptomatic. Așternuturile și hainele trebuie spălate în apă fierbinte și uscate în uscător cu aer cald; contactii apropiați (indiferent de simptome) trebuie să primească tratament pentru a preveni reinfestările.

### Pediculoza

**Etiologie și epidemiologie** Nimfele și adulții păduchelui uman – *Pediculus capitis* (păduchele capului), *P. humanus* (păduchele corpului) și *Phthirus pubis* (păduchele pubian) – se hrănesc o dată pe zi exclusiv cu sânge uman. Saliva acestor paraziți produce o erupție iritativă la persoanele sensibile. Ouăle se fixează foarte bine pe firele de păr sau haine, iar ouăle goale (lindini) rămân fixate după eclozare timp de câteva luni. În general, păduchii se transmit de la persoană la persoană. Păduchii capului se transmit de obicei între școlari, iar păduchii corpului – la victimele dezastrelor naturale și persoanele cu statut socio-economic scăzut; pediculoza pubiană este o afecțiune cu transmitere sexuală. Păduchele de corp este un vector pentru transmiterea unor boli (de exemplu, tifosul epidemic, febra recurentă și febra de tranșee).


**Diagnostic** Diagnosticul este suspiciat dacă se detectează lindinile, dar, pentru diagnosticul definitiv, este necesară detectarea parazitului.

### TRATAMENT Pediculoza

- În cazul prezenței păduchilor vii, tratamentul cu permetrin 1% (două aplicații de 10 minute la interval de 10 zile) este de obicei adecvat. Dacă acest tratament nu are efect, se recomandă tratament cu malation 0,5% pentru  $\leq 12$  ore. Infestația sprâncenelor trebuie tratată cu vaselină aplicată 3-4 zile.
- Păduchii corpului sunt eliminați prin curățare minuțioasă și schimbarea îmbrăcăminte.
  - Pediculicidele aplicate pe tot corpul pot fi necesare la pacienții cu păr mult pe corp pentru a distruge păduchii de corp.
  - Hainele și așternuturile trebuie decontaminate prin plasare într-un uscător fierbinte 30 de minute sau prin călcare cu aer fierbinte.

**Miaza** În această infestație, larvele invadează țesuturile vii și necrozate sau cavitățile corpului, producând sindroame clinice care variază în funcție de specie de mușcă. Anumite muște sunt atrase de sânge sau puroi și noile larve eclozate pătrund în plăgi sau în tegumentul afectat. Tratamentul constă în îndepărtarea larvelor și debridare tisulară.

**Infestația cu lipitori** Lipitorile sunt utilizate în scop medical pentru a reduce congestia venoasă la nivelul lambourilor venoase sau în cazul replantării de părți ale organismului. Pacienții pot dezvolta septicemie cu *Aeromonas hydrophila*, care colonizează esofagul lipitorilor disponibile în comerț.



Pentru mai multe informații, vezi Reed S. L., Davis C. E.: Laboratory Diagnosis of Parasitic Infections, cap. e25; Moore T. A.: Pharmacology of Agents Used to Treat Parasitic Infections, cap. e26; și Moore T. A.: Agents Used to Treat Parasitic Infections, cap. 208, p. 1675; Weller P. F.: Trichinellosis and Other Tissue Nematode Infections, cap. 216, p. 1735; Weller P. F., Nutman T. B.: Intestinal Nematode Infections, cap. 217, p. 1739; Nutman T. B., Weller P. F.: Filarial and Related Infections, cap. 218, p. 1745; Mahmoud A. A. F.: Schistosomiasis and Other Trematode Infections, cap. 219, p. 1752; White A. C. Jr., Weller P. F.: Cestode Infections, cap. 220, p. 1759; și Pollack R. J.: Ectoparasites Infestations and Arthropod Bites and Stings, cap. 397, p. 3576, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 119

Examinarea fizică a  
sistemului cardiovascular

Examinarea fizică a unui pacient cu suspiciune de boală cardiacă trebuie să includă evaluarea semnelor vitale (frecvența respiratorie, puls, tensiune arterială) și observarea colorației tegumentelor (de exemplu, cianoză, paloare), degetele hipocratice, edemele, scăderea perfuziei (tegumente reci și diaforetice) și modificările hipertensive ale fundului de ochi. Se examinează abdomenul pentru a observa prezența ascitei, a hepatomegaliei sau a unui anevrism de aortă abdominală. Un indice gleznă-braț (raportul între TA sistolică măsurată la nivelul gleznei și cea de la nivelul brațului)  $< 0.9$  indică boala arterială periferică ocluzivă. Examinarea aparatului cardiovascular trebuie să includă:

**PULSUL CAROTIDIAN (FIG. 119-1)**

- *Pulsus parvus*: puls atenuat și slab din cauza scăderii volumului bătaie (hipovolemie, insuficiență ventriculară stângă, stenoză aortică sau mitrală).
- *Pulsus tardus*: atingerea întârziată a amplitudinii maxime (stenoză aortică).
- *Pulsul hiperkinetic*: circulație hiperkinetică, insuficiență aortică, persistența de canal arterial, vasodilatație accentuată.
- *Pulsus bisferiens*: are două puncte de maximum în sistolă (insuficiență aortică, cardiomiopatia hipertrofică).
- *Pulsul alternant*: variabilitate regulată a amplitudinii pulsului (disfuncție gravă de ventricul stâng).
- *Pulsul paradoxal*: scăderea normală a presiunii sistolice produsă în inspirație este accentuată ( $> 10$  mmHg) (tamponadă pericardică, boală pulmonară obstructivă severă).

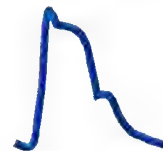
A. Puls hipokinetic



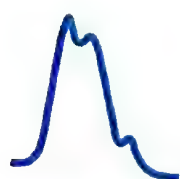
B. Puls parvus et tardus



C. Puls hiperkinetic



D. Puls bisferiens



E. Puls dicrot și alternant



FIGURA 119-1 Aspecte ale pulsului carotidian.

**PULSUL VENOS JUGULAR (JVP)**

Distensia venoasă jugulară apare în insuficiența cardiacă dreaptă, pericardita constrictivă, tamponada pericardică, obstrucția de venă cavă superioară. JVP scade în mod normal în inspirație, dar poate crește (semnul Kussmaul) în pericardita constrictivă. Modificările observate la examinarea JVP pot fi:

- undă „a” de amplitudine mare: stenoză tricuspidiană (ST), stenoză pul monară, disociația AV (atriul drept se contractă împotriva valvei tricuspide închise);
- undă „v” de amplitudine mare: insuficiență tricuspidiană, defect septal atrial;
- undă „j” rapidă și adâncă: pericardita constrictivă;
- undă „y” lentă: stenoză tricuspidiană.

**PALPAREA PRECORDIALĂ**

În mod normal, șocul apexian este localizat pe linia medioclaviculară stângă, în spațiul intercostal cinci. Modificările acestuia includ:

- de amplitudine crescută: hipertrofie ventriculară stângă;
- deplasat lateral și inferior: dilatație ventriculară stângă;
- presistolic amplu: hipertensiune arterială, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică;
- dublu șoc apexian sistolic: cardiomiopatie hipertrofică;
- impact sistolic susținut la nivel parasternal stâng: hipertrofie ventriculară dreaptă;
- impuls diskinetic: anevrism ventricular, zonă extinsă diskinetică post-IM, cardiomiopatie.

**AUSCULTAȚIA CARDIACĂ****ZGOMOTELE CARDIACE (FIG. 119-2)**

**S<sub>1</sub>**

*Puternic:* stenoză mitrală, interval PR scurt, cord hiperkinetic, perete toracic subțire.

*Atenuat:* interval PR lung, insuficiență cardiacă, insuficiență mitrală, perete toracic gros, emfizem pulmonar.

**S<sub>2</sub>**

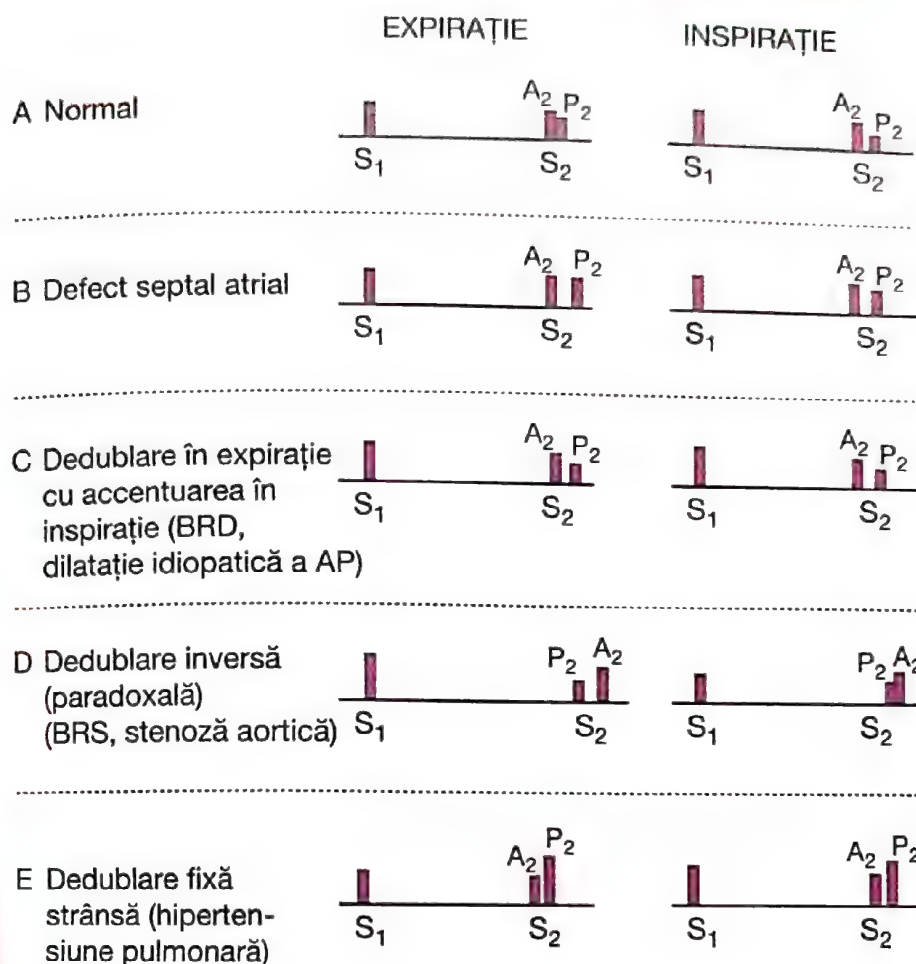
În mod normal, A<sub>2</sub> precede P<sub>2</sub> și dedublarea crește cu inspirația; modificările includ:

- dedublare largă: bloc de ramură dreaptă, stenoză pulmonară, insuficiență mitrală;
- dedublare fixă (fără modificări respiratorii ale dedublării): defect septal atrial;
- dedublare strânsă: hipertensiune pulmonară;
- dedublare paradoxală (dedublare strânsă în inspirație): stenoză aortică, bloc de ramură stângă, insuficiență cardiacă;
- A<sub>2</sub> puternic: hipertensiune arterială;
- A<sub>2</sub> atenuat: stenoză aortică (SA);
- P<sub>2</sub> puternic: hipertensiune arterială pulmonară;
- P<sub>2</sub> atenuat: stenoză pulmonară (SP).

**S<sub>3</sub>**

Zgomot de tonalitate joasă, care se auscultă cel mai bine cu clopotul stetoscopului plasat la apex, imediat după S<sub>2</sub>; este normal la copii; după vârsta de 30-35 de ani indică disfuncție ventriculară stângă sau creșterea volumului umplerii ventriculare.





**FIGURA 119-2** Zgomotele cardiace. **A.** Normal. S<sub>1</sub>, primul zgomot cardiac; S<sub>2</sub> al doilea zgomot cardiac; A<sub>2</sub>, componenta aortică a S<sub>2</sub>; P<sub>2</sub>, componenta pulmonară a S<sub>2</sub>. **B.** Defect septal atrial cu dedublare fixă a S<sub>2</sub>. **C.** Dedublare fiziologică dar amplă a S<sub>2</sub> cu bloc de ramură dreaptă. **D.** Dedublare inversă sau paradoxală a S<sub>2</sub> cu bloc de ramură stângă. **E.** Dedublare strânsă a S<sub>2</sub> cu hipertensiune pulmonară. (După N. O. Fowler: *Diagnosis of Heart Disease*. New York, Springer-Verlag, 1991, p. 31.)

#### S<sub>4</sub>

Zgomot cu tonalitate joasă, care se auscultă cel mai bine la apex; reflectă contracția atrială într-un ventricul noncompliant; apare la pacienții cu stenoză aortică, hipertensiune arterială, cardiomiopatie hipertrofică și boală coronariană.

#### Clacmentul de deschidere (CD)

Zgomot cu tonalitate înaltă, urmează după S<sub>2</sub> (la 0,06-0,12 s), parasternal stâng inferior și apex în stenoză mitrală (SM); cu cât SM este mai gravă, cu atât este mai scurt intervalul S<sub>2</sub>-CD.

#### Clacmente de ejecție

Zgomot cu tonalitate înaltă, urmând S<sub>1</sub>; se auscultă în afecțiunile asociate cu dilatația rădăcinii aortice sau a arterei pulmonare, în SA congenitală (mai puternic la apex) sau SP (parasternal stâng superior); aceasta din urmă scade în inspirație.

**TABELUL 119-1** Suflurile cardiace**Sufluri sistolice**

De ejecție	Tractul de ejecție aortic Stenoză valvulară aortică Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă Suflu aortic Tractul de ejecție pulmonar Stenoză valvulară pulmonară Suflu pulmonar
Holosistolice	Insuficiență mitrală Insuficiență tricuspidiană Defect septal ventricular
Telesistolice	Prolaps de valvă mitrală sau tricuspidiană

**Sufluri diastolice**

Protodiastolice	Insuficiență valvulară aortică Insuficiență valvulară pulmonară
Mezodiastolice	Stenoză mitrală sau tricuspidiană Flux transvalvular mitral sau tricuspidian foarte rapid
Continue	Persistența canalului arterial Fistule arteriovenoase coronariene Ruperea sinusului Valsalva

**Clacmente mezosistolice**

Se auscultă cel mai bine parasternal stâng inferior și la apex, însoțite de un suflu telesistolic, de obicei în prolapsul valvei mitrale.

**■ SUFLURILE CARDIACE (TABELELE 119-1 ȘI 119-2, FIG. 119-3)****Suflurile sistolice**

Au o configurație „crescendo-descrescendo”, pansistolice (holosistolice) sau telesistolice; suflurile cardiace drepte se intensifică în inspirație.

**Suflurile diastolice**

- *Sufluri protodiastolice*: debutează imediat după  $S_2$ , au tonalitate înaltă și sunt de obicei cauzate de insuficiența aortică sau pulmonară.
- *Sufluri mezodiastolice*: au tonalitate joasă, se auscultă cel mai bine prin plasaarea clopotului stetoscopului în dreptul șocului apexian; apar în SM sau ST; mai rar în mixomul atrial.
- *Sufluri continue*: sunt prezente atât în sistolă, cât și în diastolă (învăluie  $S_2$ ); apar în persistența de canal arterial și, uneori, în coarctația de aortă; cauze mai rare sunt fistulele arteriovenoase sistemice sau coronariene, defectul septal aortopulmonar, ruperea anevrismului de sinus Valsalva.



**TABELUL 119-2 EFECTELE INTERVENȚIILOR FIZIOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE ASUPRA INTENSITĂȚII SUFLURILOR ȘI A ZGOMOTELOR CARDIACE****Respirația**

Suflurile sistolice produse de IT sau SP (organică sau funcțională), suflurile diastolice de ST sau IP, precum și S3 și S4 drepte sunt intensificate de inspirație. Suflurile și zgomotele cardiace stângi, precum și sunetul de ejecție pulmonară devin mai intense în timpul expirației.

**Manevra Valsalva**

Această manevră reduce durata și intensitatea majorității suflurilor cardiace. Fac excepție suflul sistolic de CMH, care se accentuează semnificativ, și suflul de PVM, care devine mai lung și adeseori mai puternic. După întreruperea manevrei Valsalva suflurile cardiace drepte revin la intensitatea inițială înaintea suflurilor cardiace stângi.

**După ESV sau în prezența FA**

Suflurile produse de fluxul sangvin prin valvele semilunare normale sau stenozate cresc în intensitate după o ESV sau în ciclul care urmează unui ciclu cardiac lung la pacienții cu FA. Prin contrast, suflurile sistolice produse de insuficiența valvulară atrioventriculară nu se modifică, se atenuază (în disfuncția mușchilor papilari) sau devin mai scurte (PVM).

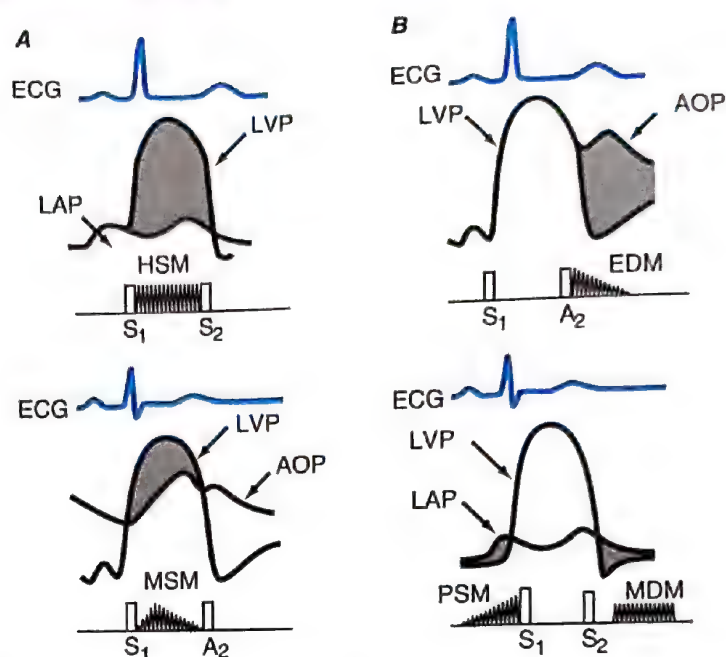
**Modificări de poziție**

La trecerea în ortostatism majoritatea suflurilor scad în intensitate, făcând excepție suflul de CMH (care devine mai puternic) și cel de PVM (care devine mai lung și adeseori mai intens). *Adoptarea poziției ghemuit* intensifică majoritatea suflurilor, dar suflurile de CMH și PVM scad în intensitate și pot dispărea. Aceleași rezultate se obțin și prin ridicarea pasivă a membrilor inferioare ale pacientului.

**Efortul fizic**

În timpul efortului izotonic sau al efortului izometric submaximal (contractia brațelor), suflurile produse de fluxul sangvin prin valve normale sau stenozate (de exemplu, SP, SM) devin mai puternice. Contractia musculară crește și intensitatea suflurilor de IM, DSV și IA. Însă în cazul efortului izometric aproape maximal, suflul de CMH se atenuază. Efortul fizic accentuează de obicei zgomotele S4 și S3 stângi, în special dacă acestea au ca substrat ischemia cardiacă.

**Abrevieri:** IT, insuficiență tricuspidiană; ST, stenoză tricuspidiană; IP, insuficiență pulmonară; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; PVM, prolaps de valvă mitrală; SP, stenoză pulmonară; SM, stenoză mitrală; IM, insuficiență mitrală; DSV, defect septal ventricular; IA, insuficiență aortică; ESV, extrasistolă ventriculară; FA, fibrilație atrială.



**FIGURA 119-3** A. Reprezentare schematică a ECG, a presiunii aortice (AOP), presiunii ventriculare stângi (LVP) și a presiunii atriale stângi. Ariile hașurate indică diferența transvalvulară de presiune prezentă în timpul sistolei. HSM, suflu holosistolic; MSM, suflu mezosistolic. B. Reprezentare grafică a ECG, a presiunii aortice (AOP), presiunii ventriculare stângi (LVP) și a presiunii atriale stângi (LAP), cu ariile hașurate indicând diferența transvalvulară de presiune prezentă în timpul diastolei. EDM, suflu protodiastolic; PSM, suflu presistolic; MDM, suflu mezodiastolic.

Pentru mai multe informații, vezi O'Gara P., Loscalzo J.: Physical Examination of the Cardiovascular System, cap. 227, p. 1821, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 120

### Electrocardiografia

#### GENERALITĂȚI

În cazul calibrării standard,  $1 \text{ mV} = 10 \text{ mm}$ , iar viteza de derulare a hârtiei este de  $25 \text{ mm/s}$  (astfel că  $1 \text{ mm}$  corespunde unui interval de  $0,04 \text{ s}$ ).

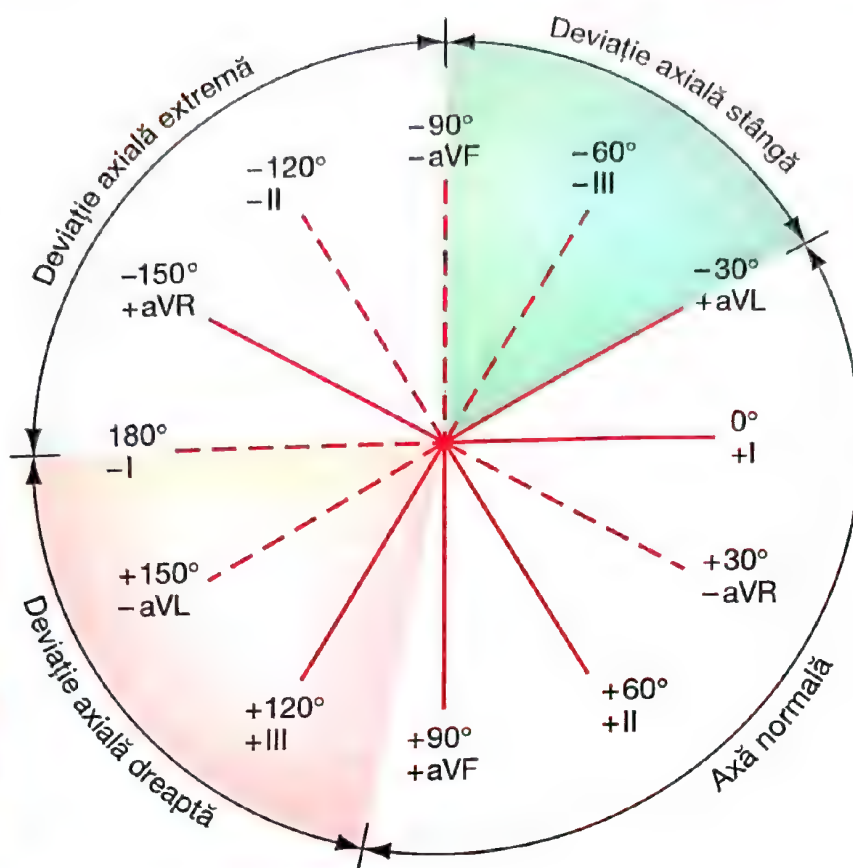
#### Frecvența cardiacă

Bătăi/min =  $300$  împărțit la numărul de pătrate mari (cu latura de  $5 \text{ mm}$ ) între două complexe QRS consecutive. În cazul frecvenței cardiace rapide, se împarte  $1500$  la numărul de pătrate mici (cu latura de  $1 \text{ mm}$ ) dintre două complexe QRS consecutive.

#### Ritmul cardiac

Ritmul sinus este prezent dacă fiecare undă P este urmată de un complex QRS, intervalul PR este  $\geq 0,12 \text{ s}$ , fiecare QRS este precedat de o undă P, iar unda P este pozitivă în derivațiile I, II și III. Aritmiile sunt discutate în capitolele 131 și 132.





**FIGURA 120-1** Sistemele de derivații electrocardiografice. Planul hexaxial frontal ne ajută la estimarea axei electrice. Determinați derivațiile în care deflexia QRS este maximă și minimă. De exemplu, un QRS maxim pozitiv în DI și izoelectric în aVF este orientat la 0°. Axa normală variază de la -30° la +90°. O axă > +90° este o deviație axială dreaptă și < -30° este o deviație axială stângă.

### Axa electrică

Dacă QRS este pozitiv în derivațiile I și II, atunci axa electrică este normală. Altfel, găsiți derivația în care QRS este cel mai izoelectric ( $R = S$ ). Axa medie este perpendiculară pe această derivație (Fig. 120-1). În cazul în care complexul QRS este pozitiv în această derivație perpendiculară, axa medie este pe direcția acestei derivații; dacă este negativ, axa medie se îndepărtează de acea derivație.

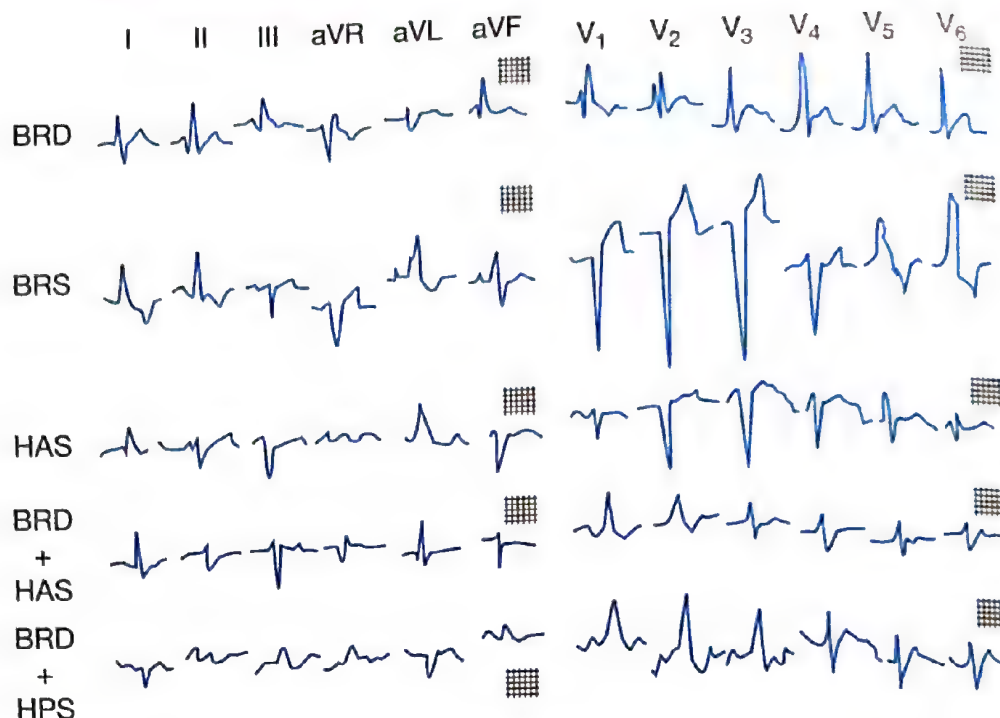
**Deviația axială stângă** ( $\downarrow -30^\circ$ ) apare în afectarea difuză a ventriculului stâng, IM inferior; de asemenea, apare în hemiblocul anterior stâng (unde R mici, unda S adâncă în DII, DIII și aVF).

**Deviația axială dreaptă** ( $> 90^\circ$ ) apare în hipertrofia ventriculară dreaptă ( $R > S$  în  $V_1$ ) și în hemiblocul posterior stâng (unde Q mici și unde R înalte în DII, DIII și aVF). Deviația axială dreaptă ușoară poate apărea la indivizii sănătoși slabi (până la  $110^\circ$ ).

### ■ INTERVALELE (VALORILE NORMALE ÎN PARANTEZĂ)

#### PR (0,12-0,20 s)

- **Scurt:** (1) sindrom de preexcitație (căutați complexe QRS neclare din cauza unei „delta”); (2) ritm nodal (P inversat în aVF).
- **Lung:** bloc AV de gradul întâi (Cap. 131).



**FIGURA 120-2** Anomalii de conducere intraventriculară: blocul de ramură dreaptă (BRD); blocul de ramură stângă (BRS); hemibloc anterior stâng (HAS); bloc de ramură dreaptă cu hemibloc anterior stâng (BRD + HAS); bloc de ramură dreaptă cu hemibloc posterior stâng (BRD + HPS).

### QRS (0,06-0,10 s)

*Larg:* (1) extrasistole ventriculare, (2) blocuri de ramură; *drept* ( $R_sR'$  în  $V_1$ , S adânc în  $V_6$ ) și *stâng* ( $RR'$  în  $V_6$  (Fig. 120-2), (3) nivel toxic al unor medicamente (de exemplu, flecainidă, propafenonă, chinidină), (4) hipokaliemie gravă.

### QT (< 50% din intervalul RR: QT corect $\leq 0,44$ s)

*Prelungit:* congenital, hipokaliemie, hipocalcemie, medicamente (de exemplu, antiaritmice clasa I și a III-a, triciclice).

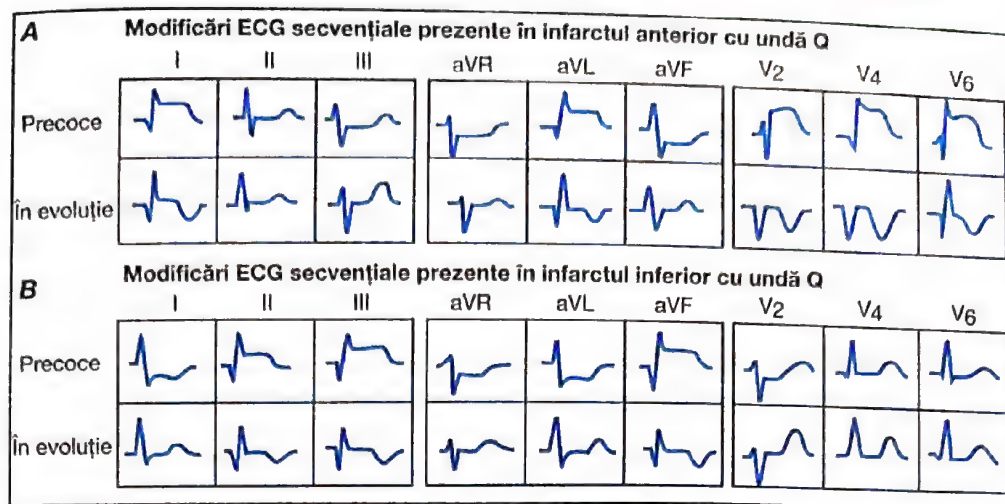
### HIPERTROFIE

- *De atriu drept:* unda P  $\geq 2,5$  mm în DII.
- *De atriu stâng:* P bifazic (pozitiv, apoi negativ) în  $V_1$  cu o componentă negativă semnificativă ( $> 0,04$  s).
- *De ventricul drept:* R  $>$  S în  $V_1$  și R în  $V_1 > 5$  mm; S adâncă în  $V_6$ ; deviație axială dreaptă.
- *De ventricul stâng:* S în  $V_1$  plus R în  $V_5$  sau  $V_6 \geq 35$  mm sau R în aVL  $> 11$  mm.

### Infarctul de miocard (Fig. 120-3 și 120-4)

IM cu supradenivelare acută de segment ST; cu reperfuzie eșuată: unde Q patologice ( $\geq 0,04$  s și  $\geq 25\%$  din înălțimea totală a QRS) în derivațiile din Tabelul 120-1; IM acut fără supradenivelare de segment ST arată modificări ST-T în aceste derivații fără apariția undei Q. Și alte afecțiuni, în afară de IM acut, pot cauza apariția de unde Q (Tabelul 120-2).

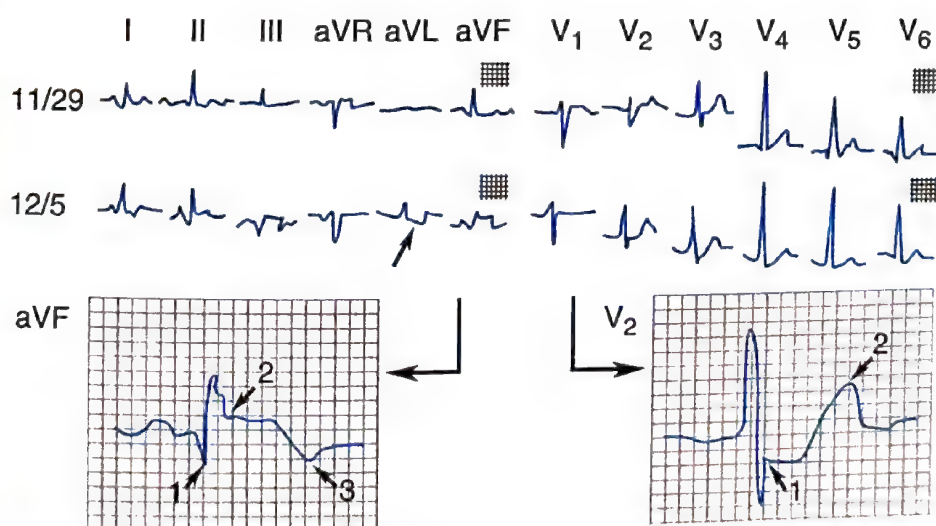




**FIGURA 120-3** Secvența modificărilor depolarizării și repolarizării în infarctul miocardic cu undă Q (A.) anterior și (B.) posterior. În caz de infarct anterior, supradenivelarea ST în derivațiile DI, aVL și precordiale este însoțită de subdenivelare ST în oglindă, prezentă în derivațiile DII, DIII și aVF. Invers, infarctul inferior (sau posterior) se asociază cu subdenivelare ST în oglindă în derivațiile V1-V3. (După A.L. Goldberger: *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, ed. A 7-a, St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006.)

#### ■ UNDELE ST-T

- **Supradenivelare de ST:** IM acut, spasm coronarian, pericardită (vezi Fig. 125-1 și Tabelul 125-2), anevrism de VS, sindromul Brugada (BRD cu supradenivelare de ST în V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>).
- **Supradenivelare de ST:** efect digitalic, tensiune (din cauza hipertrofiei ventriculare), ischemie sau IM nontransmural).



**FIGURA 120-4** Infarct miocardic acut de perete inferior. Pe ECG 11/29 se văd modificări nespecifice ale segmentului ST și ale unde T. Pe ECG 12/5 apare un infarct miocardic acut. Există unde Q patologice (1); supradenivelare de ST (2) și undă T negativă (3) în DII, DIII și aVF, arătând localizarea infarctului pe peretele inferior. Modificări în oglindă în aVL (săgețile mici). Voltajul crescut al undelor R cu depresia segmentului ST și creșterea voltajului unde T în V<sub>2</sub> sunt caracteristici pentru extensia în peretele posterior a infarctului inferior. (Reprodus după R. J. Myerburg: HPIM-12).

**TABELUL 120-1 DERIVAȚIILE CU UNDE Q ANORMALE ÎN IM**

Derivații cu unde Q anormale	Localizarea infarctului
$V_1$ - $V_2$	Anteroseptal
$V_3$ - $V_4$	Apical
DI, aVL, $V_5$ - $V_6$	Anterolateral
DII, DIII, aVF	Inferior
$V_1$ - $V_2$ (unde R înalte, fără Q profundă)	Posterior

- *T înalt, ascuțit*: hiperkaliemie, IM acut („hiperacut T“).
- *T negativ*: IM fără undă Q, „tensiune” ventriculară, efectul medicamentelor (de exemplu, digitalice), hipokaliemia, hipocalcemia, presiunea intracraniană crescută (de exemplu, hemoragia subarahnoidiană).

**TABELUL 120-2 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PREZENȚEI UNDELOR Q (EXEMPLE SELECTATE)**

Variante fiziologice sau de poziție

1. Variantă normală caracterizată prin unde Q „septale”
2. Variantă normală caracterizată prin unde Q în  $V_2$ , aVL, DIII, aVF
3. Pneumotorax stâng sau dextrocardie (absența progresiei laterale a undei R)

Leziuni sau boli infiltrative miocardice

1. Procese acute: ischemie miocardică sau infarct miocardic, miocardită, hiperkaliemie
2. Procese cronice: cardiomiopatie idiopatică, amiloidoză, prezența unei tumori, sarcoidoză, sclerodermie

Hipertrofie sau dilatație ventriculară

1. Afectare ventriculară stângă (progresie lentă a undei R)<sup>a</sup>
2. Afectare ventriculară dreaptă (inversarea progresiei undei R sau progresie lentă a undei R)
3. Cardiomiopatie hipertrofică

Tulburări de conducere

1. Bloc de ramură stângă
2. Sindrom Wolff-Parkinson-White

<sup>a</sup> Unde R mici sau absente în derivațiile precordiale drepte și centrale

**Sursă:** modificat după A.L. Goldberger, *Myocardial Infarction: Electrocardiographic Differential Diagnosis*, ed. a 4-a, St. Louis, Mosby-Year Book, 1991.

Pentru mai multe informații, vezi Goldberger A. L.: *Electrocardiography*, cap. 228, p. 1831, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 121

## Evaluarea cardiacă prin metode neinvazive

### ECOCARDIOGRAFIA (TAFELELE 121-1 ȘI FIG. 121-1)

Vizualizează direct cordul în timp real, folosind ultrasunete; ecografia Doppler este o metodă neinvazivă de evaluare a hemodinamicii și a fluxurilor anormale. Examinarea imagistică a cordului nu se poate efectua la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică, perete toracic gros sau spații intercostale îngustate.

#### Dimensiunile camerelor cardiace și performanța ventriculară

Evaluarea dimensiunilor atriilor și ale ventriculelor, precum și a funcției globale și regionale sistolice, a hipertrofiei/infiltrației ventriculare, precum și evaluarea hipertensiunii pulmonare: presiunea sistolică a ventriculului drept (RVSP) se calculează din viteza maximă a insuficienței tricuspidiene (IT):

$$RVSP = 4 \times (\text{viteza IT})^2 + \text{presiunea în AD}$$

(Presiunea AD este la fel ca JVP estimat prin examen fizic). În absența obstrucției fluxului din VD, RVSP = presiunea sistolică arterială pulmonară.

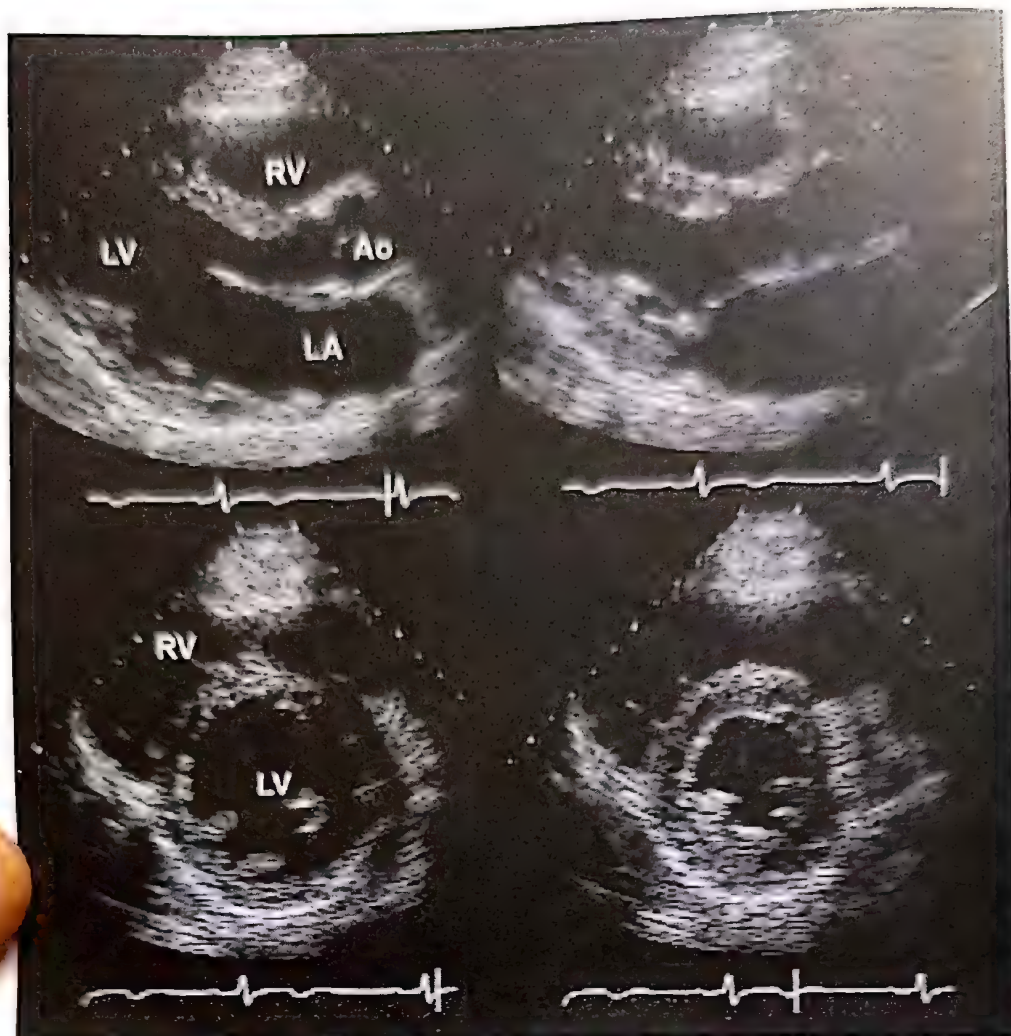
Funcția diastolică a VS este evaluată prin examen Doppler transmitral (vezi Fig. 229-9, p. 1844 în HPIM-18) și Doppler tisular, care măsoară viteza relaxării miocardice.

#### Anomalii valvulare

Se pot analiza grosimea, mobilitatea, gradul de calcificare și de insuficiență pentru fiecare valvă. Gravitatea stenozei valvulare se calculează prin ecografie

**TABELUL 121-1 UTILITATEA CLINICĂ A ECOCARDIOGRAFIEI**

Ecocardiografia bidimensională	Ecocardiografia transesofagiană
Camerele cardiace: dimensiuni, hipertrofie ventriculară stângă, anomalii regionale ale motilității parietale	Superioară ecocardiografiei bidimensionale în identificarea:
Structurile valvulare: morfologie și motilitate	Endocarditei infecțioase
Pericardul: efuziune, tamponadă	Unei eventuale surse de emboli
Aorta: anevrism, disecție	Disfuncției valvei protetice
Formațiunile tumorale intracardiace	Disecției de aortă
Ecocardiografia Doppler	Ecocardiografia de stres
Stenoza și insuficiența valvulară	Ischemie miocardică și miocard viabil
Șunturile intracardiace	
Umplerea diastolică/disfuncție	
Aproximarea presiunilor intracardiace	



**FIGURA 121-1** Imagine de ecocardiografie bidimensională efectuată la un pacient sănătos cu cord de aspect normal. *Sus*: imagini obținute în timpul sistolei și diastolei (**stânga**) și sistolei (**dreapta**) la nivelul ferestrei parasternale ax lung. În sistolă se observă îngroșarea miocardului și reducerea dimensiunilor ventriculului stâng (LV). Cuspele valvulare sunt subțiri și se deschid larg. *Jos*: imagini obținute în timpul diastolei (**stânga**) și sistolei (**dreapta**) la nivelul ferestrei parasternale ax scurt, care ilustrează reducerea dimensiunilor ventriculului stâng în timpul sistolei și creșterea grosimii peretelui ventricular. LA, atriu stâng; RV, ventricul drept; Ao, aortă. (Reprodus după R. J. Myerburg: HPIM-12.)

Doppler [variația de presiune =  $4 \times (\text{viteza})^2$ ]. Leziunile structurale (de exemplu, vegetații) care duc la insuficiență valvulară pot fi identificate, iar examenul Doppler (**Fig. 121-2**) estimează gravitatea insuficienței.

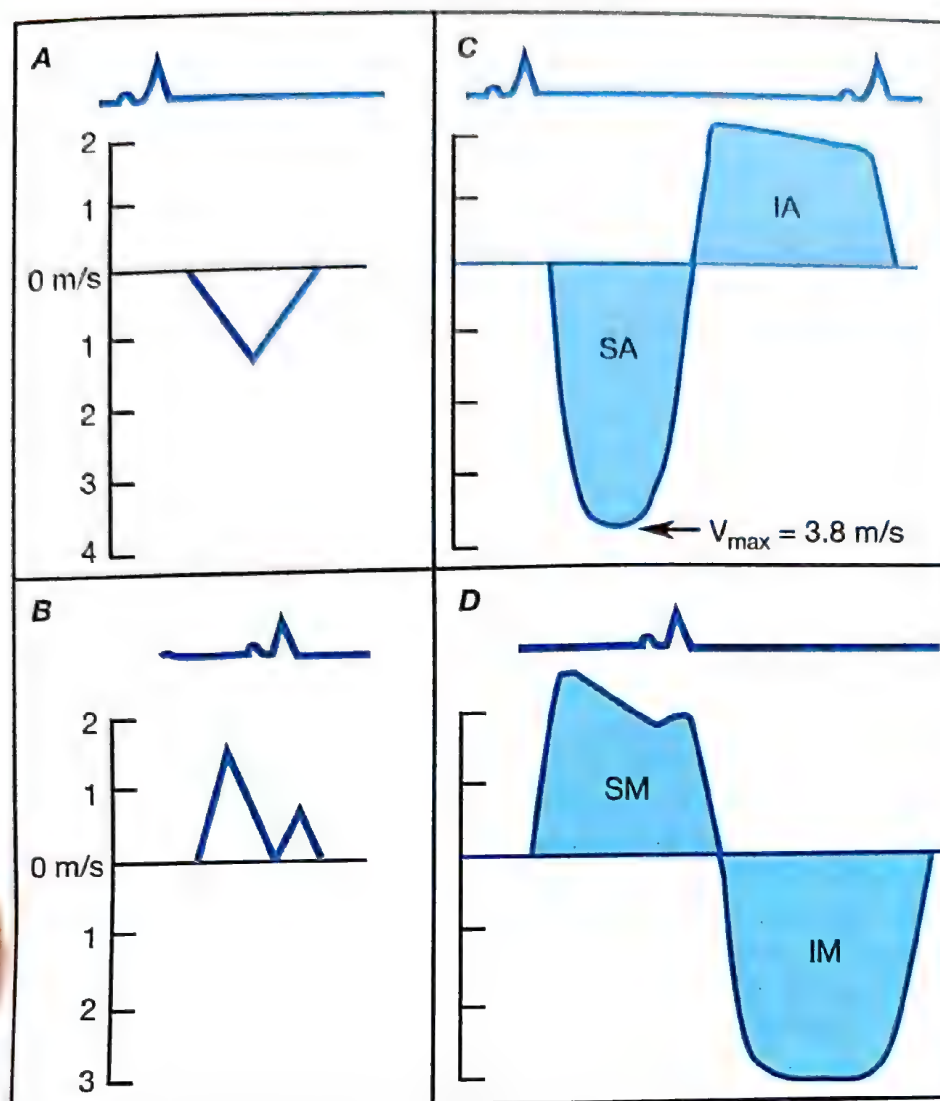
#### Afecțiunile pericardice

Ecocardiografia este modalitatea imagistică neinvazivă de elecție pentru detectarea rapidă a revărsatului pericardic și evaluarea semnificației hemodinamice a acestuia; în tamponada cardiacă arată colapsul AD și a VD, dilatația venei cave inferioare, alterarea respiratorie gravă. Grosimea reală a pericardului (de exemplu, în suspiciunea de pericardită constrictivă) se măsoară cel mai bine prin CT sau RMN.

#### Formațiuni tumorale intracardice

Se pot vizualiza trombi atriali sau ventriculari, tumori intracardice și vegetații valvulare. În absența unui istoric sau a manifestărilor fizice, posibilitatea de





**FIGURA 121-2** Prezentare schematică a fluxului Doppler normal la nivelul valvei aortice **A.** și mitrale **B.** Undă Doppler continuă anormală: **C.** Stenoză aortică (SA) [variația de presiune transmisă =  $4 \times V_{max}^2 = 4 \times (3,8)^2 = 58 \text{ mmHg}$ ] și insuficiența aortică (IA). **D.** Stenoza mitrală (SM) și insuficiența mitrală.

identificare a unei surse cardiace de embolie este scăzută. Ecocardiografia transesofagiană (TEE) este mult mai sensibilă în detectarea formațiunilor tumorale miocardice, în special a celor cu diametrul  $< 1 \text{ cm}$ .

### Bolile aortei

Anevrismul și disecția aortei, ca și complicațiile acestora (insuficiență aortică, tamponadă cardiacă) pot fi evaluate (Cap. 134) cu ajutorul ecografiei toracice standard. TEE este mult mai specifică și mai sensibilă pentru disecția de aortă.

### Bolile cardiace congenitale (Vezi Cap. 122)

Pentru a identifica leziunile și șunturile congenitale se utilizează ecocardiografia, ecocardiografia Doppler și ecocardiografia de contrast (injectare i.v. rapidă de ser fiziologic).

### Ecocardiografia de stres

Ecocardiografie înainte și după alergare pe bandă sau pedalat pe bicicleta staționară; identifică o regiune infarctizată anterior sau o ischemie miocardică indusă (contractia regională la efort). Ecografia de stres farmacologic cu dobutamină poate fi folosită la pacienții care nu pot face efort.

### CARDIOLOGIE NUCLEARĂ

Utilizează izotopi nucleari pentru a evalua perfuzia VS și funcția contractilă.

#### Evaluarea funcției ventriculare

Imagistica statică secvențială multiplă a volumului sangvin intracardic se efectuează prin injectarea de molecule de albumină sau eritrocite marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$  pentru a cuantifica fracția de ejeție a VS. Funcția contractilă poate fi evaluată și cu ajutorul SPECT (tomografie computerizată instantanee cu emisia unui singur foton) după începerea testului de stres (vezi mai jos).

#### Evaluarea perfuziei miocardice cu ajutorul medicinei nucleare

Examenul SPECT folosind compuși marcați cu  $^{201}\text{Tl}$  sau  $^{99m}\text{Tc}$  (sestamibi sau tetrofosmin) sau PET ( $^{82}\text{Rb}$  sau  $^{13}\text{NH}_3$ ), în repaus și la efort identifică regiunile de miocard ischemic sau hibernant, în cazul căreia există posibilitatea de ameliorare funcțională după revascularizare. Imagistica nucleară este mai sensibilă, dar mai puțin specifică decât ecocardiografia de stres în detectarea ischemiei.

La pacienții care nu pot face efort fizic, se folosesc agenți farmacologici: adenozină, dipiridamol sau dobutamină (Cap. 130). La pacienții cu BRS, se preferă adenoza sau dipiridamolul pentru a evita artefactele.

Scanarea PET farmacologică este utilă în special la pacienții obezi și pentru evaluarea viabilității miocardului.

### REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Delimitează structurile cardiace cu rezoluție înaltă fără radiații ionizante. Este o tehnică excelentă pentru a caracteriza tumorile cardiace, pericardul, vasele mari și raporturile anatomice în boala cardiacă congenitală.

RMN cu substanță de contrast (gadolinu) (nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală) permite diferențierea cardiomiopatiei ischemice de cea neischemică și evaluarea viabilității miocardului. În timpul evaluării imagistice se poate induce stres farmacologic cu scopul de a detecta leziuni semnificative ale arterelor coronare. RMN-ul este mai sensibil decât imagistica SPECT în ceea ce privește detectarea ischemiei subendocardice.

### TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ (CT)

CT oferă imagini cu rezoluție excelentă, permițând detectarea calcificărilor coronariene în ateroscleroză, având sensibilitate înaltă (dar specificitate redusă). Angiografia CT identifică modificările la nivelul vaselor mari, inclusiv anevrismul și disecția de aortă) și embolia pulmonară. Este utilă în evaluarea calcificării pericardului, a tumorilor cardiace și a cardiomiopatiei VD aritmogene. CT spinală multifazică oferă imagini cu rezoluție înaltă a anatomiei coronariene și pentru excluderea stenozelor coronariene de grad înalt la pacienții cu durere toracică la care se suspicionează boala coronariană. Are o mare acuratețe în detectarea leziunilor arterei coronare principale stângi, a arterei coronare stângi descendente și a arterei coronare circumflexe.



**TABELUL 121-2 Alegerea investigațiilor imagistice**

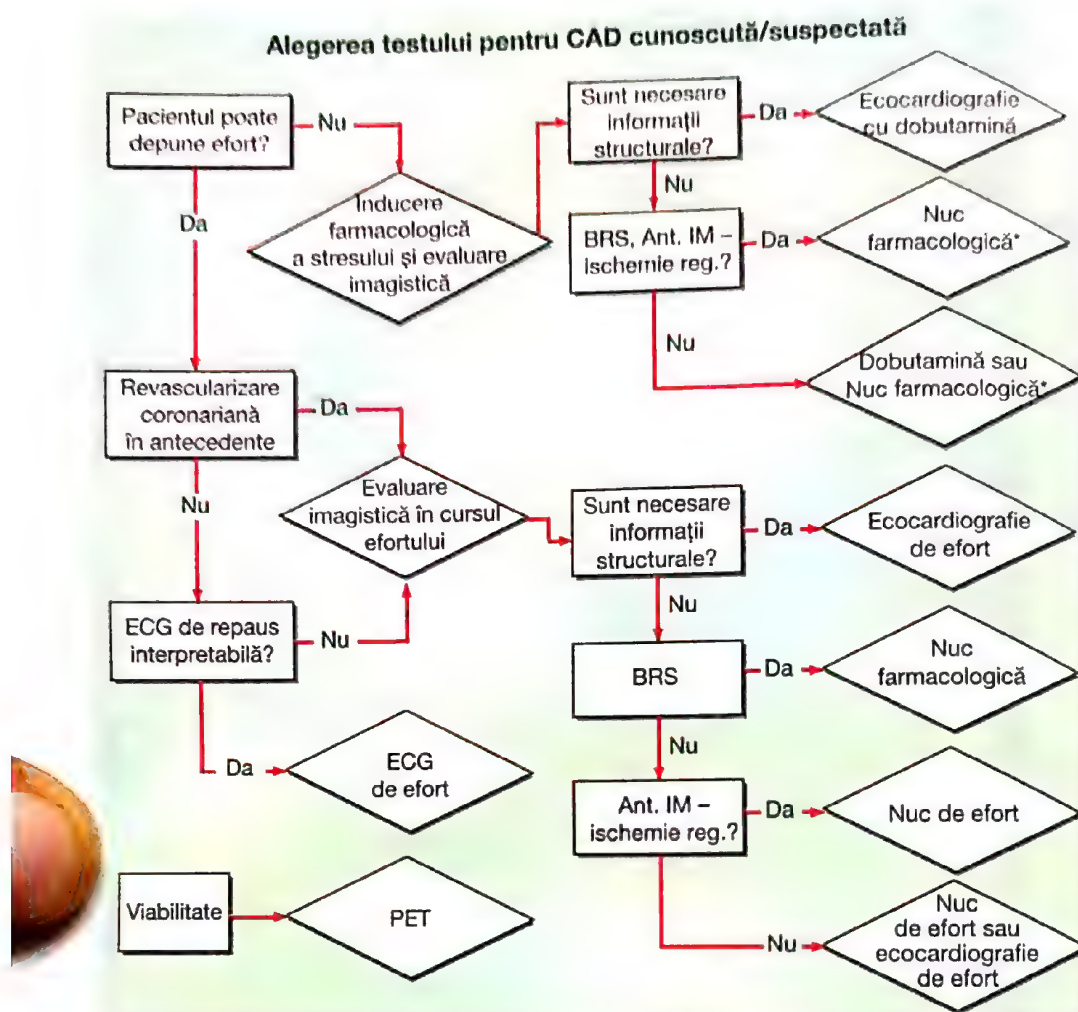
Ecocardiografie		Imagistică nucleară	CT <sup>a</sup>	RMN <sup>b</sup>
Funcția și dimensiunile VS	Metoda imagistică inițială de elecție leftină, portabilă Oferă informații structurale și funcționale suplimentare	Cu ajutorul SPECT se poate face evaluare în timpul testului de stres	Cea mai bună rezoluție Cea mai scumpă	Cea mai bună rezoluție Cea mai scumpă
Valvulopatii	Metoda imagistică inițială de elecție Permite evaluarea mișcărilor valvulare Se poate face evaluare hemodinamică Doppler			Permite vizualizarea mișcărilor valvulare Permite caracterizarea fluxului anormal
Afecțiuni pericardice	Identifică revărsatul pericardic Se poate face evaluare hemodinamică Doppler		Identifică îngroșarea pericardică	Identifică îngroșarea pericardică
Boală aortică	Diagnostic rapid prin TEE al disecției acute de aortă <sup>c</sup>			
Formațiunile tumorale cardiace	TTE permite identificarea formațiunilor tumorale intracardiace mari TEE permite identificarea formațiunilor tumorale intracardiace mici	Se poate face evaluare imagistică a întregii aorte Evidențiază anevrismele aortice Evidențiază disecția acută Permite identificarea formațiunilor tumorale extracardiace Permite identificarea formațiunilor tumorale miocardice	Se poate face evaluare imagistică a întregii aorte Evidențiază anevrismele aortice Evidențiază disecția cronică Permite identificarea formațiunilor tumorale extracardiace Permite identificarea formațiunilor tumorale miocardice	Se poate face evaluare imagistică a întregii aorte Evidențiază anevrismele aortice Evidențiază disecția cronică Permite identificarea formațiunilor tumorale extracardiace Permite identificarea formațiunilor tumorale miocardice

<sup>a</sup> Este necesar să se administreze substanță de contrast.

<sup>b</sup> Contraindicații relative: pacienți cu stimulatori cardiace, implanturi metalice, claustrofobie.

<sup>c</sup> Când nu se evidențiază prin TTE.

**Notă:** SPECT, CT cu emisia unui singur foton; TEE, ecocardiografie transesofagiană; TTE, ecocardiografie transtoracică.



**FIGURA 121-3** Diagramă care ilustrează modalitatea de alegere a testului de stres inițial la un pacient cu durere toracică. BRS, bloc de ramură stângă; Ant. IM – ischemie reg., antecedente de infarct miocardic, fiind necesară detectarea ischemiei regionale; CAD, boală coronariană; Nuc, studiu de imagistică nucleară prin SPECT. \* Se ia în considerare PET dacă pacientul are obezitate morbidă sau este o pacietă cu sâni de mari dimensiuni/densitate crescută

**Tabelul 121-2** rezumă trăsăturile cheie de diagnostic ale modalităților imagistice neinvazive. **Figure 121-3** oferă un algoritm de evaluare imagistică de diagnostic a CAD suspectate.

Pentru mai multe informații, vezi Nishimura R. A., Chareonthaitawee P., Martinez M.: Noninvasive Cardiac Imaging: Echocardiography, Nuclear Cardiology, and MRI/CT Imaging, cap. 229, p. 1840 în HPIM-18.



## CAPITOLUL 122

Cardiopatii congenitale  
la adult

## BOLI CARDIACE CONGENITALE NECIANOGENE CU ȘUNT STÂNGA-DREAPTĂ

## ■ DEFECTUL SEPTAL ATRIAL (DSA)

Cel mai comun defect septal atrial este de tip *ostium secundum* și este localizat în porțiunea mijlocie a septului interatrial. Defectul de tip *sinus venos* se localizează în porțiunea superioară a septului atrial și este asociat frecvent cu deschiderea anormală a venelor pulmonare în inima dreaptă. Anomaliile tip *ostium primum* (frecvente la pacienții cu sindrom Down), apar la nivelul porțiunii inferioare a septului atrial, imediat adiacent valvelor atrioventriculare.

## Istoric

De obicei, DSA este asimptomatic până la vârsta de 20-30 de ani, când pot apărea dispnee, stare de oboseală și palpitații. Debutul simptomelor se poate asocia cu apariția hipertensiunii pulmonare (vezi mai jos).

## Examen fizic

Examenul fizic evidențiază o pulsație cardiacă puternică a ventriculului drept, S<sub>2</sub> larg disociat și fix în raport cu respirația, suflu sistolic cauzat de fluxul crescut prin valva pulmonară, suflu huroit diastolic care reflectă fluxul crescut prin valva tricuspida, undă V jugulară amplă.

## ECG

BRD incomplet (aspect rSR' în derivațiile precordiale drepte) este frecvent. La pacienții cu defect tip *ostium primum* apare deviație axială stângă. Un pacemaker ectopic atrial sau un bloc AV de gradul întâi apar uneori la pacienții cu defecte tip sinus venos.

## Radiografie toracică

Accentuarea desenului pulmonar vascular, dilatarea arterei pulmonare, a atriului drept și a ventriculului drept (hipertrofia de AS nu este de obicei prezentă).

## Ecocardiografie

Ecocardiografia evidențiază dilatarea AD, a VD și a arterei pulmonare; examenul Doppler arată fluxul transatrial turbulent anormal. Ecocardiografia cu contrast (injectarea într-o venă periferică sistemică de soluție salină agitată) poate vizualiza șuntul transatrial. Ecocardiografia transesofagiană este indicată dacă ecocardiograma transtoracică este neconcludentă.

## TRATAMENT

## Defectul septal atrial

Repararea chirurgicală sau închiderea percutanată transcater trebuie recomandată pacienților cu defect septal atrial la care există un raport flux pulmonar/flux sistemic (FP/FS) care depășește 2,0:1,0. Intervenția chirurgicală este contraindicată la pacienții cu hipertensiune pulmonară și raport FP/FS < 1,2:1,0. Tratamentul medical include medicație antiaritmică pentru

fibrilația atrială sau tahicardia supraventriculară (Cap. 132) și tratamentul standard pentru simptomele de insuficiență cardiacă (Cap. 133).

### ■ DEFECTUL SEPTAL VENTRICULAR

Unele defecte septale ventriculare se pot închide în copilărie. Simptomele depind de mărimea defectului și de rezistența vasculară pulmonară.

#### Istoric

Insuficiența cardiacă congestivă poate apărea în perioada de sugar. Adulții pot fi asimptomatici sau pot prezenta stare de oboseală și toleranță scăzută la efort.

#### Examen fizic

Suflu holosistolic parasternal stâng inferior,  $P_2$  de intensitate crescută,  $S_3$ ; suflu diastolic cauzat de fluxul crescut prin valva mitrală.

#### ECG

Normală, cu modificări ne semnificative. Șunturile largi duc la dilatația de atriu și ventricul stâng.

#### Radiografia toracică

Radiografia toracică evidențiază dilatarea arterei pulmonare, a AS și a VS, cu hipervascularizație pulmonară.

#### Ecocardiografia

La ecocardiografie se observă dilatarea AS și a VS; defectul poate fi vizualizat direct. Examenul Doppler color definește fluxul la nivelul defectului.

#### TRATAMENT Defect septal ventricular

Oboseala și dispneea moderată se tratează cu diuretice și reducerea post-sarcinii (Cap. 133). Se recomandă intervenție chirurgicală dacă raportul FP/FS este  $> 1,5:1$ , în absența unei rezistențe vasculare pulmonare foarte înalte.

### ■ CANALUL ARTERIAL PERSISTENT

Canalul arterial persistent reprezintă comunicarea anormală între aorta descendentă și artera pulmonară; se asociază cu nașterea la altitudini mari sau rubeolă maternă.

#### Istoric

De obicei, afecțiunea este asimptomatică sau pacientul prezintă oboseală și dispnee de efort.

#### Examen fizic

La examenul fizic se observă impuls ventricular stâng hiperactiv, suflu continuu „de mașinărie” parasternal stâng superior. Dacă apare hipertensiunea pulmonară, componenta diastolică a suflului poate dispărea.

#### ECG

Hipertrofia VS este comună; poate apărea și hipertrofie VD în cazul asocierii hipertensiunii pulmonare.

#### Radiografie toracică

Radiografia toracică evidențiază hipervascularizație pulmonară; dilatația arterei pulmonare, a VS, a aortei ascendente; ocazional, se poate produce calcificarea ductului arterial.



### Ecocardiografie

Ecocardiografia arată VS dilatat, hiperdinamic; canalul arterial poate fi adeseori vizualizat în cazul cardiografiei bidimensionale; examenul Doppler demonstrează fluxul anormal la nivelul canalului arterial.

#### TRATAMENT Canal arterial persistent

În absența hipertensiunii pulmonare, canalul arterial persistent trebuie ligaturat sau divizat chirurgical pentru a preveni endocardita infecțioasă. Se poate efectua și închiderea prin transcater.

### ■ EVOLUȚIA CĂTRE HIPERTENSIUNE PULMONARĂ (HTP)

Pacienții cu șunturi stânga-dreapta largi și necorectate (de exemplu, defect septal atrial, defect septal ventricular sau canal arterial persistent) pot dezvolta HTP progresivă, ireversibilă, cu șuntarea sângelui desaturat în circulația arterială (direcție dreapta-stânga) ducând la *sindromul Eisenmenger*. Simptomele sunt: oboseală, stare de confuzie și durere toracică, fiind cauzate de ischemia VD, și pot fi însoțite de cianoză, degete hipocratice,  $P_2$  amplu, suflu de insuficiență ventriculară dreaptă. ECG-ul și ecocardiografia arată hipertrofia de ventricul drept. Opțiunile terapeutice sunt limitate și includ vasodilatatoare arteriale pulmonare; se poate lua în considerare transplantul unui singur plămân cu repararea defectului cardiac sau transplant cord-pulmon.

### BOLI CARDIACE CONGENITALE NECIANOGENE FĂRĂ ȘUNT

#### ■ STENOZA PULMONARĂ (SP)

Un gradient presional transvascular pulmonar  $< 30$  mmHg arată o SP ușoară, 30-50 mmHg arată o SP moderată, dacă este  $> 50$  mmHg, SP este considerată severă. În cazul unei SP ușoare până la moderată, rareori apar simptome, iar severitatea obstrucției evoluează puțin sau deloc. Pacienții cu SP gravă pot prezenta dispnee, stare de oboseală, stare de confuzie, dureri toracice (ischemia VD).

#### Examen fizic

Distensia venelor jugulare cu undă  $a$  amplă, impuls VD parasternal,  $S_2$  larg disociat cu  $P_2$  ușor, clic de ejecție urmat de un suflu sistolic „în diamant” parasternal stâng superior,  $S_4$  pe dreapta.

#### ECG

Este normală în SP ușoară; în SP gravă apare dilatația de AD și VD.

#### Radiografia toracică

Se evidențiază dilatație poststenotică a arterei pulmonare și hipertrofia de VD.

#### Ecocardiografie

Evidențiază hipertrofia de VD și morfologia valvei pulmonare („dom sistolic”). Examenul Doppler estimează gradientul presional transvascular.

#### TRATAMENT Stenoza pulmonară

În stenoza pulmonară severă sau simptomatică se efectuează valvuloplastie cu balon sau corectare chirurgicală.

### ■ VALVĂ AORTICĂ BICUSPIDĂ CONGENITALĂ

Este una dintre cele mai comune malformații cardiace congenitale (până la 1,4% din populație); rareori duce la stenoză aortică (SA) în copilărie, dar este cauza de SA și/sau insuficiență mai târziu în viață. Poate să rămână nedescoperită în copilărie sau poate fi suspicionată în prezența unui clic sistolic de ejeecție; adeseori, este identificată la un examen cardiografic efectuat pentru alte motive. Vezi [cap. 123](#) pentru anamneză, semne, simptome și tratamentul unei boli valvulare aortice subiacente.

### ■ COARCTAȚIA DE AORTĂ

Constricția lumenului aortei distale de originea arterei subclaviculare stângi reprezintă o formă de hipertensiune corectabilă chirurgical ([Cap. 126](#)). De obicei este asimptomatică, dar poate produce cefalee, fatigabilitate sau claudicație la nivelul membrelor inferioare. Adeseori, se întâlnește la pacienții cu valvă aortică bicuspidă.

#### Examen fizic

Examenul fizic evidențiază: hipertensiune arterială la membrele superioare; puls femural întârziat cu scăderea presiunii în extremitățile inferioare. Arterele colaterale pulsatile pot fi palpate în spațiile intercostale. Se poate ausculta un suflu sistolic (uneori și diastolic), cel mai bine la nivelul toracelui posterior și spațiul interscapular stâng.

#### ECG

La ECG se observă hipertrofie de VS.

#### Radiografie toracică

Radiografia toracică arată eroziuni costale apărute din cauza arterelor colaterale, „semnul 3” la nivelul arcului aortic distal.

#### Ecocardiografie

Identifică localizarea și lungimea coarctației, iar examenul Doppler determină gradientul presional. RMN sau CT-angiografia vizualizează locul coarctației și poate identifica formarea vaselor colaterale.

#### TRATAMENT Coarctația de aortă

Se efectuează corectarea chirurgicală (sau dilatația cu stent percutanat pe transcateter – la pacienții selecționați) deși hipertensiunea poate persista. Reaparitia coarctației postchirurgicale poate fi tratată prin dilatare percutanată cu balon.

### ■ CARDIOPATII CONGENITALE COMPLEXE

Aceste afecțiuni sunt adeseori însoțite de cianoză.

#### ■ TETRALOGIA FALLOT

Cele 4 componente ale tetralogiei Fallot sunt: (1) defect septal ventricular, (2) obstrucție în calea de ejeecție a ventriculului drept, (3) aortă călare pe defectul septal ventricular și (4) hipertrofie ventriculară dreaptă (HVD). Severitatea obstrucției în calea ejeecției VD determină manifestările fizice; când obstrucția este severă, șuntul mare dreapta-stânga cauzează cianoză și hipoxemie sistemică. ECG arată HVD. Radiografia toracică evidențiază cord „în sabot” cu VD proeminent. Ecocardiografia arată malalinimentul defectului septal ventricular, anatomia aortei, HVP și stenoza pulmonară.



### ■ TRANSPOZIȚIA COMPLETĂ A MARILOR ARTERE

Este prezentă la 10% dintre pacienții cu cardiopatii congenitale cianogene. În această malformație, aorta pleacă din ventriculul drept, iar artera pulmonară se desprinde din ventriculul stâng, creând două circulații paralele și separate; trebuie să existe o oarecare comunicare între cele două circulații (defect septal atrial, defect septal ventricular sau canal arterial persistent) pentru a permite supraviețuirea. Apariția insuficienței de VD și a insuficienței cardiace se produce în jurul decadei a treia de viață. Ecocardiografia arată modificările anatomice.

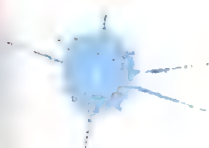
### ■ ANOMALIA EBSTEIN

Se caracterizează prin deplasarea inferioară a valvei tricuspide în interiorul VD; insuficiența tricuspidiană, hipoplazia VD și un șunt dreapta-stânga sunt comune. Ecocardiografia arată relația de poziționare dintre valvele tricuspide și mitrală, cu deplasarea apicală a foiței tricuspide septale, mărirea anormală a VD și gradul insuficienței tricuspidiene.

### PROFILAXIA ENDOCARDITEI ÎN CARDIOMIOPATIILE CONGENITALE

American Heart Association (2007) recomandă profilaxia cu antibiotice doar la anumiți pacienți cu boli cardiace congenitale, adică la cei care urmează să fie supuși unui tratament stomatologic asociat cu bacteriemie și care prezintă:

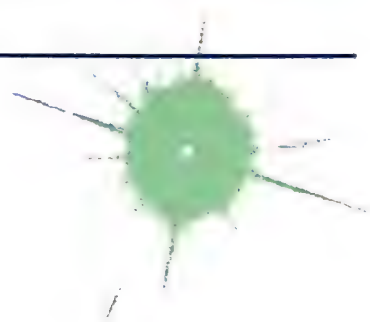
1. cardiopatie congenitală cianogenă nereparată chirurgical (de exemplu, tetralogia Fallot);
2. cardiopatie congenitală reparată chirurgical, dar cu defecte reziduale adiacente, cauzate de locul aplicării grefei sau a transcaterului;
3. istoric de reparare completă a unui defect cardiac congenital cu material protetic sau transcater în ultimele 6 luni.



Pentru mai multe informații, vezi Child J. S., Aboulhosn J.: Congenital Heart Disease in the Adult, Cap. 236, p. 1920, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 123

## Valvulopatii



### ■ STENOZA MITRALĂ (SM)

#### Etiologie

De obicei, este de origine reumatismală, deși istoricul de reumatism articular acut este astăzi rar întâlnit. Rareori este congenitală, formă care se observă în primul rând la sugari.

#### Istoric

Cei mai mulți pacienți încep să prezinte simptome în deceniul al patrulea de viață. În țările în curs de dezvoltare apare mai rapid și determină simptome severe la vârste mai mici. Simptomele principale sunt dispneea și edemul pulmonar precipitate de efort, emoție, febră, anemie, tahicardie paroxistică, gravitate, contact sexual etc.

### Examen fizic

La examenul fizic se evidențiază ventriculul drept mărit;  $S_1$  palpabil, clacment de deschidere a mitralei după  $A_2$  la 0,06-0,12 secunde; intervalul de timp dintre componenta  $A_2$  și clacment variază invers proporțional cu severitatea SM. Imediat după clacment urmează uruitura diastolică de tonalitate joasă cu accentuarea presistolă în ritm sinusal. Durata uruiturii se corelează cu severitatea stenozei.

### Complicații

Complicațiile SM sunt: hemoptizie, embolie pulmonară, infecție pulmonară, embolizare sistemică; în SM pură, endocardita este rară.

### ECG

În mod obișnuit arată o fibrilație atrială (FA) sau hipertrofia atriului stâng (AS) dacă este prezent ritmul sinusal. Deviația axială dreaptă și hipertrofia VD apar în cazul prezenței hipertensiunii pulmonare.

### Radiografie toracică

Se evidențiază mărirea AS și a VD și liniile Kerley B.

### Ecocardiograma

Este cea mai utilizată metodă neinvazivă de diagnosticare a SM; evidențiază separarea inadecvată, calcificarea și îngroșarea foițelor valvulare și a aparatului subclavicular, și hipertrofia AS. Ecocardiografia Doppler estimează gradientul transvascular și dimensiunile orificiului valvular, precum și gradul hipertensiunii pulmonare (Cap. 121).

### TRATAMENT

#### Stenoza mitrală (vezi Fig. 123-1)

Pacienții cu risc trebuie să beneficieze de profilaxia reumatismului articular acut recidivant. (Penicilină V 250-500 mg p.o. x 2/zi sau benzatin penicilină G 1-2 milioane de U.I. i.m./lună). Dacă este prezentă dispneea, tratamentul constă în restricție de sare și diuretice orale; în FA, pentru a încetini frecvența, se administrează beta-blocante, digitală sau antagoniști ai canalelor de calciu care limitează frecvența (de exemplu, verapamil sau diltiazem). La pacienții cu FA și/sau istoric de embolie pulmonară sau sistemică se administrează warfarină (cu țintă INR = 2-3). În cazul FA cu debut recent se ia în considerare cardioversia (chimică sau electrică) la ritm sinusal, ideal după  $\geq 3$  săptămâni de anticoagulare. În prezența simptomelor și a unui orificiu mitral  $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ , se recomandă valvulotomia. În SM necomplicată, procedura de elecție este valvuloplastia percutanată cu balon. Dacă nu este fezabilă, se efectuează valvulotomia (Fig. 123-1).

## ■ INSUFICIENȚA MITRALĂ

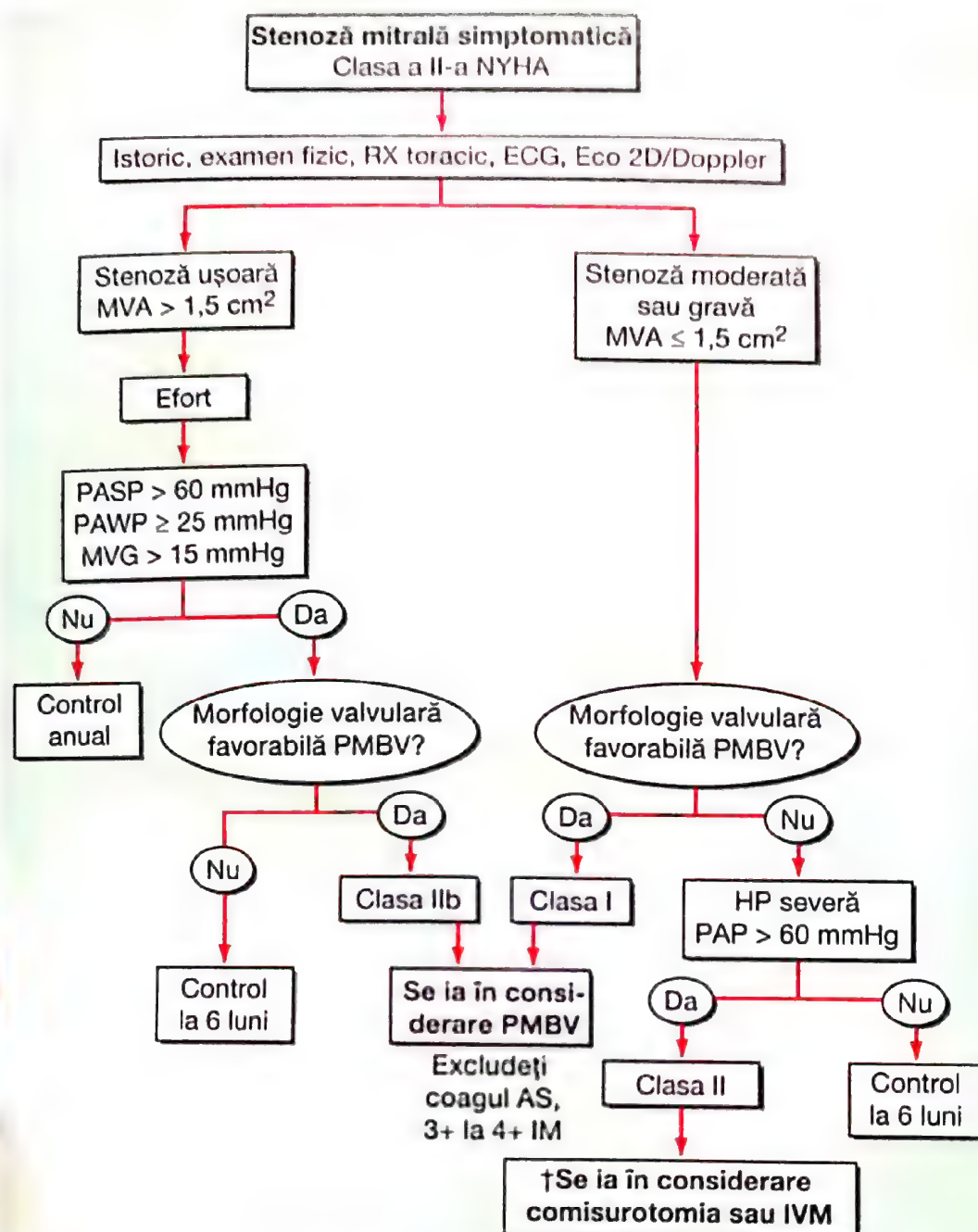
### Etiologie

Cauzele IM sunt: prolapsul de valvă mitrală (vezi mai jos), boala cardiacă reumatismală, boala cardiacă ischemică cu ischemia unui mușchi papilar, dilatația VS de orice cauză, calcificarea inelului mitral, cardiomiopatia hipertrofică, endocardita infecțioasă, anomalii congenitale.

### Manifestări clinice

Manifestările clinice ale IM sunt: fatigabilitate, stare de slăbiciune și dispnee de efort. Examenul fizic: pulsul arterial este caracterizat printr-un vârf ascuțit,



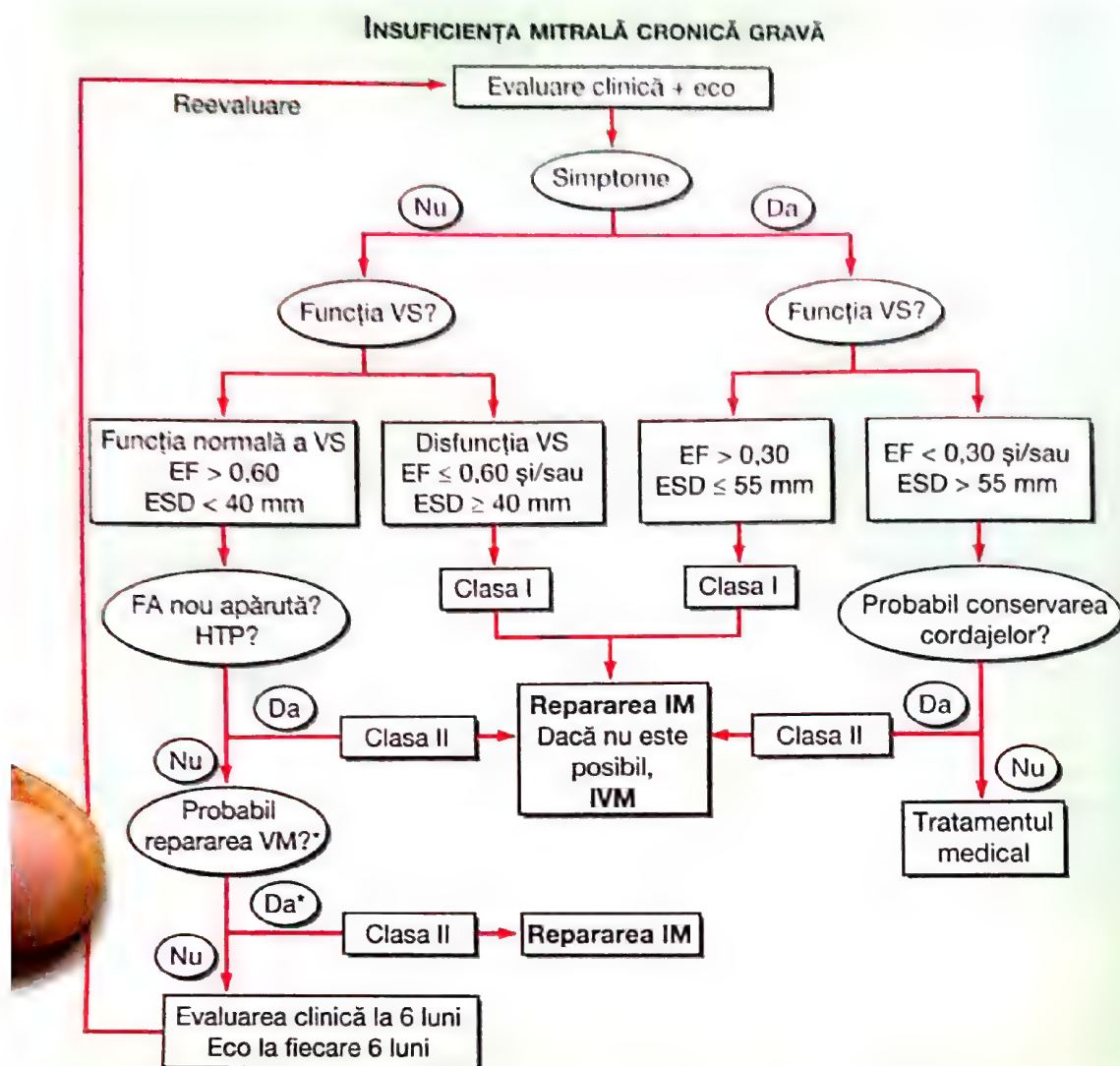


**FIGURA 123-1** Managementul stenozei mitrale (SM). † Există controverse dacă pacienții cu SM gravă ( $MVA < 1,0 \text{ cm}^2$ ) și hipertensiune pulmonară (HP) severă trebuie să beneficieze de valvulotomie mitrală percutanată cu balon (PMBV) sau înlocuirea valvei mitrale (IVM), pentru a preveni insuficiența ventriculară dreaptă. RX = radiografie; ECG = electrocardiogramă; eco = ecocardiografie; AS = atriu stâng; IM = insuficiență mitrală; MVA = suprafața valvei mitrale; MVG = gradientul presional mediu al valvei mitrale; NYHA = New York Heart Association; PASP = presiunea arterială pulmonară sistolică; PAWP = presiunea arterială pulmonară blocată; 2D = bidimensională. (După R. O. Bonow și colab.: J Am Coll Cardiol 48: e1, 2006).

VS hiperkinetic,  $S_1$  diminuat, dedublare largă a lui  $S_2$ , suflu holosistolic intens, adeseori un suflu mezodiastolic din cauza creșterii fluxului transvalvular.

### Ecocardiograma

AS dilatat, VS hiperkinetic, identificarea mecanismului de producere a IM; examenul Doppler este util în diagnosticul și evaluarea gravității IM și a gradului hipertensiunii pulmonare.



**FIGURA 123-2** Managementul insuficienței mitrale avansate. \* Repararea valvei mitrale (VM) poate fi efectuată la pacienții asimptomatici cu funcție normală a ventriculului stâng (VS) dacă echipa chirurgicală are experiență și șansele de succes sunt > 90%. FA = fibrilație atrială; Eco = ecocardiografie; EF = fracție de ejeție; ESD = dimensiune telesistolică; HTP = hipertensiune pulmonară; IVM = înlocuirea valvei mitrale. (După R. O. Bonow și colab.: *J Am Coll Cardiol* 48: e1, 2006).

## TRATAMENT Insuficiența mitrală (vezi Fig. 123-2)

În IM severă/decompensată, tratamentul este același ca în insuficiența cardiacă (Cap. 133). Vasodilatatoarele i.v. (de exemplu, nitroprusiat) sunt benefice în IM acută, gravă. Anticoagulantele sunt indicate în prezența fibrilației atriale. Tratamentul chirurgical (repararea valvei sau înlocuirea) se recomandă dacă pacientul are simptome sau dovezi ale evoluției disfuncției VS [fracția de ejeție a VS  $\leq 60\%$  sau diametrul end-sistolic al VS la ecocardiografie este  $\geq 40$  mm]. Intervenția chirurgicală trebuie efectuată înainte de apariția simptomelor de insuficiență cardiacă cronică.

## ■ PROLAPSUL VALVEI MITRALE (PVM)

### Etiologie

Cel mai frecvent, cauza este necunoscută; poate apărea în reumatismul articular acut, boală cardiacă ischemică, defectul septal atrial, sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos.



### Fiziopatologie

Țesut vascular mitral excesiv sau restant cu degenerare mixedematoasă și cordaje tendinoase alungite.

### Manifestări clinice

PVM este mai frecvent la femei. Cei mai mulți pacienți sunt asimptomatici și rămân așa pentru tot restul vieții. Cele mai frecvente simptome sunt: durere toracică dificil de evaluat și aritmii supraventriculare sau ventriculare. Complicația cea mai importantă este IM gravă care duce la insuficiență de VS. Rareori poate apărea embolia sistemică provenită din depozitele valvulare de fibrină. Decesul subit apare foarte rar.

### Examen fizic

Clic mezo- sau telesistolic; poate fi multiplu și este urmat de un suflu telesistolic (se auscultă cel mai bine la apex); poate fi amplificat de manevra Valsalva și diminuat prin efortul izometric și poziția revine (Cap. 119).

### Ecocardiograma

Evidențiază deplasarea posterioară a unuia sau a ambelor foițe mitrale în sistolă.

### TRATAMENT Prolapsul de valvă mitrală

Pacientul asimptomatic trebuie încurajat și lămurit. Se consideră că beta-blocantele ameliorează disconfortul toracic și palpitațiile. Profilaxia pentru endocardita bacteriană este recomandată doar dacă există antecedente de endocardită. În cazul pacienților cu IM gravă se recomandă repararea sau înlocuirea valvei; la pacienții cu istoric de accident ischemic tranzitor sau embolizare se recomandă aspirină sau anticoagulante.

## ■ STENOZA AORTICĂ (SA)

### Etiologie

Cele mai frecvente cauze sunt: (1) calcificarea degenerativă a unei valve congenitale bicuspidă; (2) deformarea cronică a unei valve cu trei foițe; (3) boala reumatică (aproape întotdeauna asociată cu boala reumatică mitrală).

### Simptome

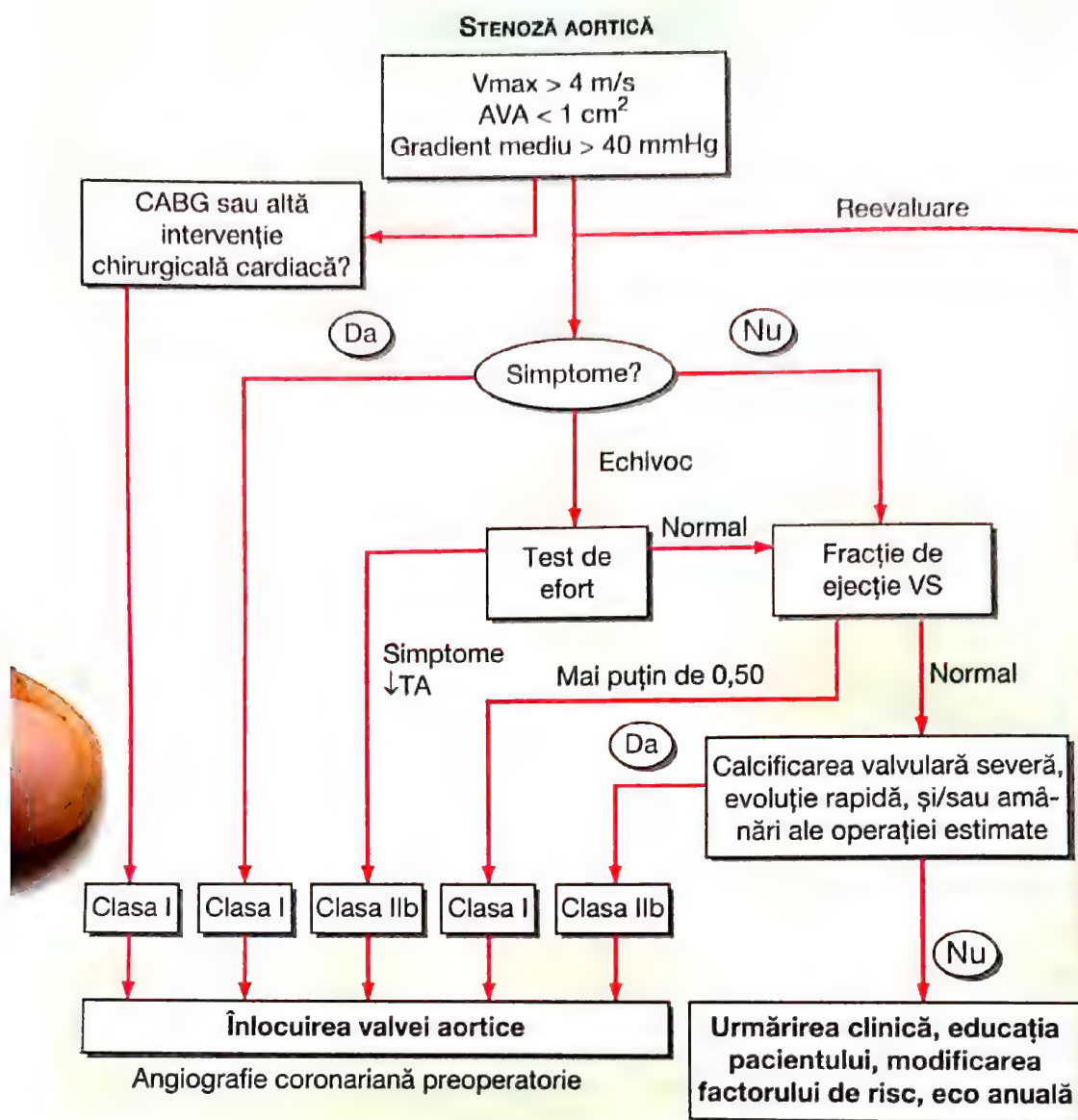
Dispneea de efort, angina pectorală și sincopa sunt cele trei simptome cardinale; ele apar târziu, în evoluție, după ani de obstrucție și orificiul valvular  $\leq 1 \text{ cm}^2$ .

### Examen fizic

La examenul fizic se observă puls arterial periferic cu o curbă ascendentă lentă către un vârf tardiv, susținut (parvus et tardus); șoc apexian dublu ( $S_4$  palpabil); componenta  $A_2$  este moale sau absentă;  $S_4$  este frecvent prezent. Suflu sistolic în „diamant”, de gradul 3/6, adeseori cu freamăt sistolic. Suflul este auscultat cel mai bine în spațiul doi intercostal drept și iradiază în carotide și uneori către apex (efectul Gallavardin).

### ECG

Evidențiază adeseori hipertrofia de VS, dar acest lucru nu este util pentru evaluarea cursului bolii.



**FIGURA 123-3** Algoritm pentru managementul stenozei aortice (SA). AVA = aria valvei aortice; TA = tensiune arterială; CABG = bypass coronarian; VS = ventricul stâng; Vmax = viteza maximă transvalvulară la ecografia Doppler. (Modificat după C. M. Otto: *J Am Coll Cardiol* 47:2141, 2006).

### Ecocardiografia

Arată hipertrofia VS, calcificarea și îngroșarea foițelor valvulare cu reducerea sistolică a orificiului valvular. Dilatarea și contracția scăzută a VS reflectă deteriorarea funcției acestuia. Examenul Doppler evaluează gradientul sistolic și permite calcularea suprafeței valvulare.

### TRATAMENT Stenoza aortică (vezi Fig. 123-3)

La pacienții cu SA severă, activitatea fizică intensă ar trebui evitată chiar în stadiul asimptomatic. Tratamentul pentru insuficiența cardiacă este cel standard (Cap. 133), dar vasodilatatoarele trebuie administrate cu prudență la pacienții cu boală în stadiu avansat. Înlocuirea valvei la pacienții adulți care prezintă simptome din cauza SA și modificări hemodinamice de obstrucție



severă. Protezarea valvulară aortică transcater (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) este o tehnică investigațională pentru pacienții cu risc chirurgical foarte crescut și care a demonstrat rezultate favorabile.

## ■ INSUFICIENȚA AORTICĂ (IA)

### Etiologie

*Valvulară:* reumatică (în special dacă se asociază boala mitrală reumatică), valva bicuspidă, endocardită infecțioasă. *Dilatarea rădăcinii aortice:* medionecroză chistică a aortei ascendente, spondilită anchilopoietică, disecția de aortă, sifilis. Trei pătrimi dintre pacienții cu SA sunt bărbați.

### Manifestări clinice

Dispnee de efort și conștientizarea supărătoare a bătailor cardiace, angină pectorală și semne de insuficiență ventriculară stângă. Presiunea pulsului arterial lărgită, puls „ciocan de apă”; pulsații capilare (semnul Quincke).

A<sub>2</sub> moale sau absent, S<sub>3</sub> este comun. Suflu diastolic decrescendo, aspirativ, de tonalitate înaltă, care se auscultă cel mai bine parasternal stâng (parasternal drept când există dilatație aortică). Poate fi însoțit de un suflu sistolic cauzat de fluxul sangvin crescut.

### ECG și radiografia toracică

Hipertrofie ventriculară stângă.

### Ecocardiograma

Evidențiază hipertrofia AS și a VS, vibrația rapidă în diastolă a valvei mitrale, aderarea insuficientă a foițelor valvulare aortice. Examenul Doppler este util în detectarea și cuantificarea IA.

## TRATAMENT      Insuficiența aortică

Tratament standard pentru insuficiență ventriculară stângă (**Cap. 133**). Dacă este prezentă hipertensiunea arterială se recomandă vasodilatatoare (nifedipină cu perioadă de acțiune lungă și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei). Înlocuirea chirurgicală a valvei se recomandă la pacienții cu IA severă care prezintă simptome sau la pacienții asimptomatici cu disfuncție ventriculară stângă (factori de ejecție a VS < 50%, volum telesistolic al VS > 55 mL/m<sup>2</sup>, diametru telesistolic > 55 mm sau dimensiuni diastolice ale VS > 75 mm), demonstrată prin studii imagistice.

## ■ STENOZA TRICUSPIDIANĂ (ST)

### Etiologie

De obicei reumatică, mai frecventă la femei; aproape întotdeauna se asociază cu SM.

### Manifestări clinice

Hepatomegalie, ascită, edeme, icter, vene jugulare destinse cu undă y lent descendentă (**Cap. 119**). Suflul diastolic se auscultă cel mai bine parasternal stâng și se accentuează în timpul inspirului, având o componentă mai intensă presistolic. La radiografia toracică se observă mărirea atriului drept și a venei

cave superioare. Ecocardiografia Doppler evidențiază valva tricuspidă îngroșată, separarea incompletă a foițelor și estimează gradientul transvalvular.

#### TRATAMENT Stenoza tricuspidă

În ST severă se recomandă repararea sau înlocuirea valvei.

### ■ INSUFICIENȚA TRICUSPIDIANĂ (IT)

#### Etiologie

Cel mai frecvent, IT este funcțională și secundară dilatației marcate a VD de orice cauză și adeseori se asociază cu hipertensiunea pulmonară.

#### Manifestări clinice

Insuficiență ventriculară dreaptă gravă, cu edeme, hepatomegalie și unde v proeminente și o scădere rapidă a unde y (Cap. 119). Suflul sistolic de-a lungul marginii inferioare stângi a sternului se accentuează în inspir. Ecocardiografia Doppler confirmă diagnosticul și estimează severitatea.

#### TRATAMENT Insuficiența tricuspidiană

Tratament diuretic intensiv când sunt prezente semnele insuficienței cardiace drepte. În cazurile grave (în absența hipertensiunii pulmonare severe) se recomandă tratament chirurgical, care constă în anuloplastie tricuspidiană sau înlocuirea valvei.



Pentru mai multe informații, vezi O'Gara P., Loscalzo J.: Valvular Heart Disease, cap. 237, p. 1929, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 124

### Cardiomiopatii și miocardite

Cardiomiopatiile sunt boli care afectează primar miocardul. În Tabelul 124-1 sunt prezentate caracteristicile celor trei tipuri importante de cardiomiopatii. Tabelul 124-2 detaliază evaluarea comprehensivă inițială pentru suspiciunea de cardiomiopatie.

#### ■ CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ (CMD)

Ventricul stâng (VS) simetric dilatat, cu afectarea funcției de pompă sistolică; de obicei, ventriculul drept (VD) nu este implicat.



TABELUL 124-1 CARACTERISTICILE CARDIOMIOPATIILOR SIMPTOMATICE

	Dilatativă	Restrictivă	Hipertrofică
Fracție de ejecție (normal > 55%)	De obicei < 30% cu simptome severe	25-90%	> 60%
Dimensiuni diastolice ale ventriculului stâng (normal < 55 mm)	≥ 60 mm	≤ 60 mm (pot fi scăzute)	Adeseori scăzute
Grosimea peretelui ventricular stâng	Scăzută	Normală sau crescută	Crescută foarte mult
Dimensiunile atriale	Crescute	Crescute, chiar masiv	Crescute
Insuficiența valvulară	Legată de dilatația inelului; cea mitrală apare timpuriu în timpul decompensării; insuficiența tricuspidiană apare tardiv în evoluție	Legată de implicarea endocardului; insuficiența mitrală și tricuspidiană sunt frecvente, rareori severe	Legată de interacțiunea valvă-sept; insuficiența mitrală
Simptome inițiale obișnuite	Intoleranță la efort	Intoleranță la efort, retenție timpurie de lichide	Intoleranță la efort; pot apărea dureri în piept
Simptome de congestie*	Stânga înainte de dreapta, cu excepția adulților tineri	Adesea domină dreapta	Congestia cardiacă stângă poate apărea tardiv în evoluție
Aritmii	Tahiaritmie ventriculară; bloc de conducere în boala Chagas și în unele familii. Fibrilație atrială	Rareori ventriculare, excepție în sarcoidoză; bloc de conducere în sarcoidoză și amiloidoză Fibrilație atrială	Tahiaritmie ventriculară; fibrilație atrială

\* Simptomele congestiei stângi: dispnee de efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă. Simptome drepte sistemice versus congestie: disconfort la aplecare, distensie abdominală și hepatică, edeme periferice.

## Etiologie

Aproximativ 33% dintre pacienți au forme familiale de boală, incluzând și acele cazuri determinate de mutații în genele care codifică proteinele sarcomerice. Alte cauze sunt: miocardită în antecedente, toxine diferite [etanol, anumite medicamente anticanceroase (doxorubicina, trastuzumab, imatinib, mesilat)], boli de țesut conjunctiv, distrofii musculare, graviditate. Afectarea funcției ventriculare stângi din cauza bolii coronariene severe/infractului miocardic sau a insuficienței aortice/mitrale cronice se comportă similar.

**TABELUL 124-2 EVALUAREA ÎNȚĂLĂ A CARDIOMIOPATIILOR****Evaluarea clinică**

Istoric și examen fizic pentru a identifica afecțiunile cardiace și necardiace<sup>a</sup>.

Istoric familial detaliat de boală cardiacă, cardiomiopatie, miopatie scheletică, boli de conducere și tahiaritmii, moarte subită.

Istoric de consum de alcool și droguri ilicite, chimio- sau radioterapie<sup>a</sup>.

Evaluarea capacității de a efectua activități de rutină<sup>a</sup>.

Evaluarea statusului volumic, a tensiunii arteriale ortostatice, a indexului de masă corporală.

**Examene de laborator**

Electrocardiogramă<sup>a</sup>.

Radiografie toracică<sup>a</sup>.

Ecocardiografie bidimensională și Doppler<sup>a</sup>.

**Clinic:**

sodiu<sup>a</sup>, potasiu<sup>a</sup>, calciu<sup>a</sup>, magneziu<sup>a</sup> serice

glucoză à jeun (glicohemoglobină în DZ)

creatinină<sup>a</sup>, ureea<sup>a</sup> în sânge

albumină<sup>a</sup>, proteine totale<sup>a</sup>, teste funcționale hepatice<sup>a</sup>

profilul lipidic

hormonul de stimulare tiroidiană<sup>a</sup>

fier seric, saturația transferinei

sumar de urină

creatinkinază

**Hematologie:**

hemoglobină/hematocrit<sup>a</sup>

hemoleucogramă cu formulă leucocitară<sup>a</sup>, inclusiv eozinofile

viteza de sedimentare a hematiilor

**Evaluarea inițială doar la pacienții selectați pentru un posibil diagnostic specific**

Titrați pentru infecții în prezența suspiciunii clinice:

acută virală (virus coxsackies, echovirus, virusul gripei)

virusul imunodeficienței umane

boala Chagas, boala Lyme, toxoplasmoză

Cateterizare cu angiografie coronariană la pacienții cu angină pectorală care sunt candidați pentru intervenție chirurgicală<sup>a</sup>

Serologie pentru boală reumatică activă

Biopsie endomiocardică, inclusiv probă pentru microscopie electronică atunci când se suspicionează un diagnostic specific cu implicații terapeutice.

Screening pentru apnee obstructivă de somn.

<sup>a</sup>Recomandări de nivel I de la ACC/AHA Practice Guidelines for Chronic Heart Failure in the adult.

Sursă: după S. A. Hunt și colab.: Circulation 112: 2005.



## Simptome

Insuficiență cardiacă congestivă (**Cap. 133**); apar tahiaritmii și emboli periferici proveniți de la trombuși ai peretelui VS.

## Examen fizic

La examenul fizic se evidențiază: distensie venoasă jugulară, raluri, șoc apăsător difuz și diskinetic, S<sub>3</sub>, hepatomegalie, edeme periferice; sunt prezente de obicei suflurile de insuficiență mitrală și tricuspidiană.

## ECG

Blocul de ramură stângă și modificările de ST-T sunt frecvente.

## Radiografie toracică

La radiografia toracică se observă cardiomegalie, redistribuție vasculară pulmonară, exsudat pulmonar.

## Ecocardiogramă, CT și RMN cardiac

Evidențiază hipertrofie de VS și VD cu afectare globală a funcției de pompă. Modificările *regionale* ale peretelui sugerează boală coronariană mai degrabă decât cardiomiopatie primară.

## Peptidul natriuretic tip B (BNP)

În insuficiența cardiacă nivelul de BNP este crescut, dar nu la pacienții cu dispnee cauzată de boala pulmonară.

## TRATAMENT

### Cardiomiopatia dilatativă

Terapia standard pentru insuficiența cardiacă (**Cap. 133**): diuretice pentru supraîncărcarea lichidiană, tratament vasodilatator cu inhibitori ECA (de preferat), blocante ale receptorilor angiotensinei sau combinația hidralazină-nitrat limitează evoluția bolii și scade mortalitatea. Se adaugă beta-blocante la majoritatea pacienților. Spironolactona se poate administra pacienților cu insuficiență cardiacă avansată. Anticoagularea cronică cu warfarină se ia în considerare dacă pacientul prezintă fibrilație atrială (FA), embolie anterioară sau IM mare anterior recent. Medicamentele antiaritmice (de exemplu amiodaronă sau dofetilide) pot fi utile pentru menținerea ritmului sinusal la pacienții cu FA. La cei cu insuficiență cardiacă  $\geq$  clasa a III-a și fracție de ejeție a VS  $< 35\%$  se poate implanta un defibrilator. În cazul insuficienței cardiace persistente clasa III-IV, fracție de ejeție a VS ( $35\%$ ) și QRS  $> 120$  ms, pacing-ul biventricular poate fi luat în considerare. Pot fi administrate imunosupresive dacă la biopsia VS s-a depistat miocardita activă (există controverse, deoarece eficacitatea pe termen lung nu a fost demonstrată). La anumiți pacienți trebuie luat în considerare transplantul cardiac.

## ■ CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ

Creșterea rigidității miocardului afectează relaxarea ventriculară; presiunea diastolică ventriculară este crescută. Cauzele pot fi: bolile infiltrative (amiloidoza, sarcoidoza, hemocromatoza, eozinofiliile), fibroza endomiocardică, boala Fabry și iradierea mediastinală anterioară.

## Simptome

Simptomele sunt cele ale insuficienței cardiace, deși insuficiența cardiacă dreaptă este adeseori predominantă, cu edeme periferice și ascită.

## Examen fizic

Predomină semnele de insuficiență cardiacă dreaptă, distensia venelor jugulare, hepatomegalie, edeme periferice, suflu de insuficiență tricuspidiană;  $S_1$  este prezent.

## ECG

ECG-ul evidențiază voltaj scăzut în derivațiile membrelor, tahicardie sinusală, modificări nespecifice de ST și T.

## Ecocardiogramă, CT și RMN cardiac

Se observă: hipertrofie atrială bilaterală; îngroșarea pereților ventriculari („aspect pestriț”) în bolile infiltrative, în special în amiloidoză. Funcția sistolică este de obicei normală sau poate fi ușor redusă.

## Cateterismul cardiac

Creșterea presiunii diastolice a ventriculului drept și a celui stâng cu configurație „pantă și platou”; biopsia de VD este utilă pentru detectarea bolii infiltrative (biopsia de mucoasă rectală sau aspirarea grăsimii abdominale este utilă în diagnosticul amiloidozei).

Notă: trebuie făcut diagnosticul diferențial între cardiomiopatia restrictivă și pericardita constrictivă, care este corectabilă chirurgical. Îngroșarea pericardului în pericardită se evidențiază de obicei prin CT sau RMN.

### TRATAMENT

#### Cardiomiopatia restrictivă

Restricția de sare și tratamentul diuretic ameliorează congestia pulmonară și sistemică; digitala nu se recomandă cu excepția cazurilor de afectare a funcției sistolice sau de prezență a aritmiilor atriale. Notă: în amiloidoză există sensibilitate crescută la digitală. Anticoagularea este adeseori indicată, în special la pacienții cu boală endomiocardică eozinofilică. Pentru tratamentul specific în hemocromatoză și sarcoidoză, vezi [Cap. 357](#) și respectiv [329](#), în HPIM-18.

## ■ CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Cardiomiopatia hipertrofică se caracterizează prin hipertrofie ventriculară stângă, adeseori asimetrică, fără o cauză evidentă, cum ar fi hipertensiunea arterială sau boala valvulară. De obicei, funcția sistolică este normală; rigiditatea crescută a VS duce la creșterea presiunii diastolice de umplere. Se pare că este vorba de mutații ale proteinelor sarcomerice (transmitere autozomal dominantă).

## Simptome

Simptomele afecțiunii sunt secundare creșterii presiunii diastolice, gradientului de presiune dinamic (dacă este prezent) și aritmiilor; dispnee de efort, angină pectorală și presincoapă; de asemenea, se poate produce decesul subit.



### Examen fizic

La examenul fizic se constată: puls arterial carotidian care crește rapid, puls bisferiens,  $S_4$  prezent; suflu sistolic aspru parasternal stâng, suflu holosistolic de insuficiență mitrală la apex; suflul se modifică la manevra Valsalva sau alte manevre (Cap. 119).

### ECG

ECG-ul evidențiază hipertrofie ventriculară stângă și unde Q largi „septale” în derivațiile I, aVL,  $V_{5-6}$ . Mulți pacienți prezintă perioade de fibrilație atrială sau tahicardie ventriculară în timpul monitorizării Holter.

### Ecocardiograma

La examenul ecocardiografic se decelează: hipertrofie ventriculară stângă, adeseori asimetrică, în special a septului sau a apexului; funcția contractilă a VS este de obicei foarte bună, cu volum telesistolic redus. Dacă există o obstrucție a tractului de ejeție VS, sunt prezente mișcarea sistolică anterioară a valvei mitrale și închiderea parțială mezosistolică a valvei aortice. Ecocardiografia Doppler arată un gradient sistolic de presiune între corpul ventriculului stâng și regiunea subaortică.

### TRATAMENT

#### Cardiomiopatia hipertrofică

Activitățile fizice intense ar trebui evitate. Beta-blocantele, verapamilul sau disopiramida se utilizează pentru a reduce simptomele. Digoxinul, alte medicamente inotrope, diureticele și vasodilatatoarele sunt, în general, contraindicate. Profilaxia cu antibiotice a endocarditei (Cap. 89) este necesară doar la pacienții cu istoric de endocardită. Medicamentele antiaritmice, în special amiodarona, pot supresa aritmia atrială sau ventriculară. Totuși, la pacienții cu risc crescut [de exemplu, istoric de sincopă sau stop cardiac, tahicardie ventriculară nesustenută, HVS marcată ( $> 3$  cm)], hipotensiune de efort sau istoric familial de moarte subită, se poate lua în considerare implantarea unui defibrilator. La anumiți pacienți, gradientul de presiune poate fi redus prin infarctizare controlată a septului, prin injectarea de etanol în artera septală. Miectomia chirurgicală poate fi eficace la pacienții care nu răspund la tratamentul medicamentos.

### ■ MIOCARDITELE

Miocardita este inflamația miocardului care poate evolua către cardiomiopatie dilatativă cronică; cel mai frecvent, cauza este virală (de exemplu, parvovirus B19, virus Coxsackie, adenovirus, virus Epstein-Barr). De asemenea, miocardita poate apărea la pacienții cu infecție cu HIV, hepatită C sau boala Lyme. Boala Chagas este o cauză comună a miocarditei în zonele endemice, de obicei America Centrală și de Sud.

### Istoric

Pacienții prezintă febră, oboseală, palpitații; dacă apare disfuncție ventriculară stângă, sunt prezente simptome de insuficiență cardiacă. Miocardita virală poate fi precedată de infecție de căi respiratorii superioare.

### Examen fizic

La examenul fizic se constată: febră, tahicardie,  $S_1$  asurzit,  $S_3$  prezent.

**Examine de laborator**

Nivelurile izoenzimei CK-MB și ale troponinelor cardiace pot fi crescute în absența IM. Titrul anticorpului antiviral convalescent poate crește.

**ECG**

Pe ECG apar modificări tranzitorii de ST și T.

**Radiografie toracică**

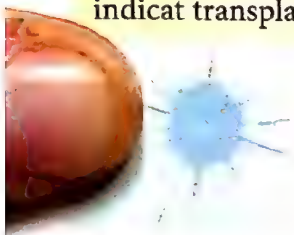
Acest examen arată cardiomegalie.

**Ecocardiografie, RMN cardiac**

Evidențiază: funcție ventriculară stângă redusă, exsudatul pericardic este prezent dacă este prezentă și pericardita. Pentru RMN se utilizează ca substanță de contrast gadoliniu.

**TRATAMENT****Miocardite**

Se recomandă repaus; răspunde la tratamentul pentru insuficiența cardiacă (Cap. 133); eficacitatea terapiei cu imunosupresive (de exemplu, steroizi) nu a fost demonstrată cu excepția afecțiunilor izolate (de exemplu, sarcoidoză și miocardită cu celule gigantice). În cazurile fulminante poate fi indicat transplantul cardiac.



Pentru mai multe informații, vezi Stevenson L.W., Loscalzo J.: Cardiomyopathy and Myocarditis, Cap. 238, p. 1951, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 125

### Afecțiunile pericardului

**■ PERICARDITA ACUTĂ**

Etiologie (vezi Tabelul 125-1)

**Istoric**

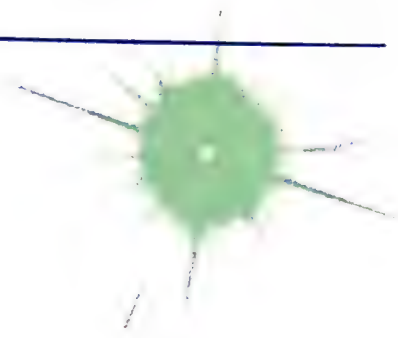
Durerea toracică severă, asemănătoare cu cea din IM acut, ca o înțepătură, de tip pleural; poate fi ameliorată prin poziția șezând aplecat înainte; frecvent, este însoțită de febră și palpitații. Durerea este adesea absentă în pericarditele cu evoluție lentă (de exemplu, pericardita tuberculoasă, postiradiere, neoplazică, uremică).

**Examen fizic**

La examenul fizic se constată : puls rapid sau neregulat, frecătură pericardică de intensitate variabilă, care se aude cel mai bine cu pacientul în poziție șezândă.

ECG (vezi Tabelul 125-2 și Fig. 125-1)

Supradenivelarea difuză a segmentului ST prezentă în toate derivațiile, cu excepția aVR și V<sub>1</sub>; supradenivelarea segmentului PR (și/sau supradenivelare





**TABELUL 125-1 CAUZE FRECVENTE DE PERICARDITĂ**

Idiopatică  
 Infecții (în special virale)  
 Infarct miocardic acut  
 Neoplasme  
 Radioterapia mediastinului  
 Insuficiența renală cronică  
 Colagenoze (de exemplu artrita reumatoidă, LES)  
 Indusă de medicamente (de exemplu, procainamida, hidralazina)  
 Post-injurie cardiacă (după câteva săptămâni de la o intervenție cardiacă pe cord sau de la un infarct miocardic)

PR în aVR). Segmentele ST supradenivelate revin la normal în câteva zile (spre deosebire de IM acut) și apar unde T negative. Pot să apară extrasistole atriale și fibrilație atrială. Se diferențiază pe ECG și repolarizarea precoce (raportul ST/T < 0,25 în repolarizarea precoce, dar > 0,25 în pericardită).

**Radiografia toracică**

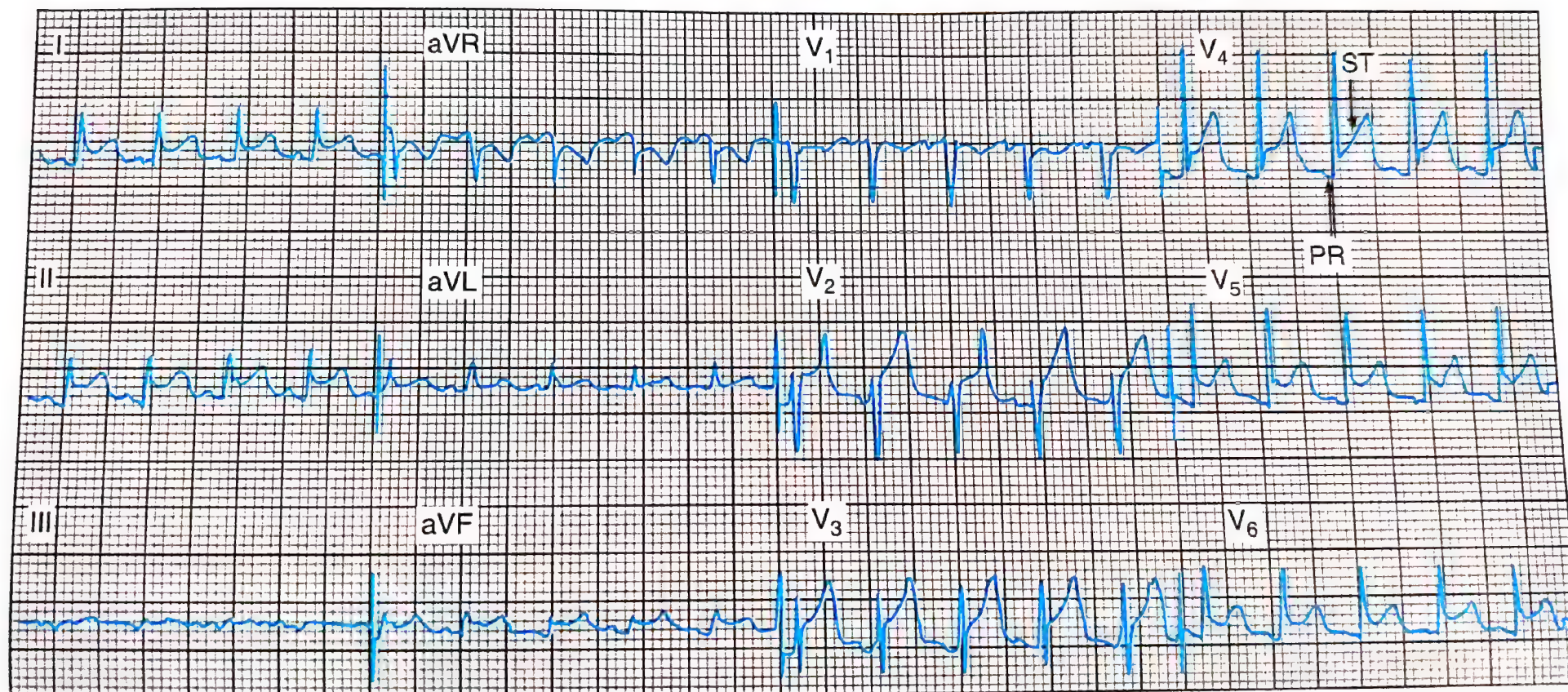
La radiografie se observă: siluetă cardiacă simetric lărgită; dacă este > 250 mL, este prezent revărsatul pleural.

**Ecocardiograma**

Ecocardiografia este tehnica de laborator cea mai eficientă pentru detectarea revărsatului pericardic, care se asociază frecvent cu pericardita acută.

**TABELUL 125-2 ECG ÎN PERICARDITA ACUTĂ VERSUS IM CU SUPRADENIVELARE ACUTĂ DE ST**

Supradenivelarea segmentului ST	Derivații ECG implicate	Evoluția segmentului ST și a unde T	Subdenivelarea segmentului ST
<b>Pericardită</b>			
Concavă	Toate derivațiile cu excepția aVR și V <sub>1</sub>	ST rămâne supradenivelat câteva zile; după ce ST revine la normal, unda T se negativează	Da, în majoritate
<b>IM cu supradenivelare acută de ST</b>			
Convexă	Supradenivelare de ST doar în derivațiile regiunii infarctizate; subdenivelare de ST în derivațiile opuse	Dacă terapia de reperfuzie eșuează, apar unde T negative cu ore înainte ca ST să devină izoelectric; apoi apare unda Q	Nu



**FIGURA 125-1** Electrocardiograma în pericardita acută. Se observă supradenivelare difuză a segmentului ST și subdenivelarea segmentului PR.



**TRATAMENT** Pericardita acută

În pericardita acută se administrează: aspirină 650-975 mg x 4/zi sau alt AINS (de exemplu, ibuprofen 400-600 mg x 3/zi sau indometacin 25-50 mg x 3/zi); colchicină 0,6 mg x 2/zi poate fi benefică, reducând recăderile. Pentru durerea severă, refractară la tratament, se poate utiliza, ca ultimă soluție, prednison 40-80 mg/zi. Durerea prelungită sau episoadele frecvent recurente pot beneficia de pericardectomie. Anticoagulatele sunt contraindicate în pericardita acută din cauza riscului de sângerare pericardică.

**■ TAMPONADA CARDIACĂ**

Este o afecțiune extrem de gravă, care constă în acumularea de lichid sub presiune în pericard, obstrucționând umplerea ventriculelor și scăderea debitului cardiac.

**Etiologie**

Cauzele tamponadei cardiace sunt: pericardită în antecedente (cel mai frecvent, tumoră metastatică, uremie, virală sau idiopatică), traumatism cardiac sau perforația miocardului în timpul efectuării cateterizării cardiace sau al plășării unui pacemaker.

**Istoric**

Hipotensiunea arterială se poate dezvolta brusc; simptomele subacute includ: dispnee, stare de slăbiciune și confuzie.

**Examen fizic**

La examenul fizic se observă: tahicardie, hipotensiune arterială, puls paradoxal (scădere > 10 mmHg a presiunii arteriale sistolice la sfârșitul inspirului), distensia venelor jugulare cu pantă descendentă x păstrată, dar dispariția lui y descendent; zgomote cardiace estompate. Dacă tamponada se dezvoltă subacut, pot apărea edeme periferice, hepatomegalie și ascită.

**ECG**

Voltaj scăzut în derivațiile membrelor; revărsatul lichidian masiv poate produce alternanțe electrice (alternarea dimensiunilor complexelor QRS).

**Radiografia cardiacă**

Mărirea siluetei cardiace (> 250 mL – este prezent revărsatul pericardic).

**Ecocardiografie**

Mișcare de pendulare a cordului în cazul unui revărsat masiv; modificarea respiratorie a dimensiunilor VD cu colapsul AD și a VR în timpul diastolei. Examenul Doppler arată variație respiratorie marcată a vitezei fluxului transvalvular.

**Cateterizare cardiacă**

Confirmă diagnosticul; evidențiază egalizarea presiunilor diastolice în toate cele patru camere cardiace; presiunea pericardică = presiunea în AD.

**TRATAMENT** Tamponada cardiacă

Pericardiocenteza trebuie efectuată imediat, cu restabilirea pe cale i.v. a volumului sangvin.

### ■ PERICARDITA CONSTRICTIVĂ

Este o afecțiune în care pericardul rigid afectează umplerea ventriculilor, determinând creșterea presiunii venoase sistemice și pulmonare și scăderea debitului cardiac. Cauza o reprezintă vindecarea unei pericardite anterioare cu formarea de țesut de granulație și cicatrice ferme. Alte cauze sunt pericardita virală, tuberculoza (în special în țările în curs de dezvoltare), o intervenție anterioară pe cord, boli vasculare de collagen, uremia, neoplasme și iradierea mediastinului.

#### Istoric

Debut treptat al dispneei, oboseală, edeme ale membrelor inferioare, abdomen proeminent; mai rar apar simptome de insuficiență ventriculară stângă.

#### Examen fizic

Tahicardie, distensia venelor jugulare (cu y descendent proeminent) care se accentuează în inspir (semnul Kussmaul); hepatomegalie, ascită și edemele periferice sunt frecvente; adeseori este evident „clacmentul pericardic”, care apare după  $S_2$ .

#### ECG

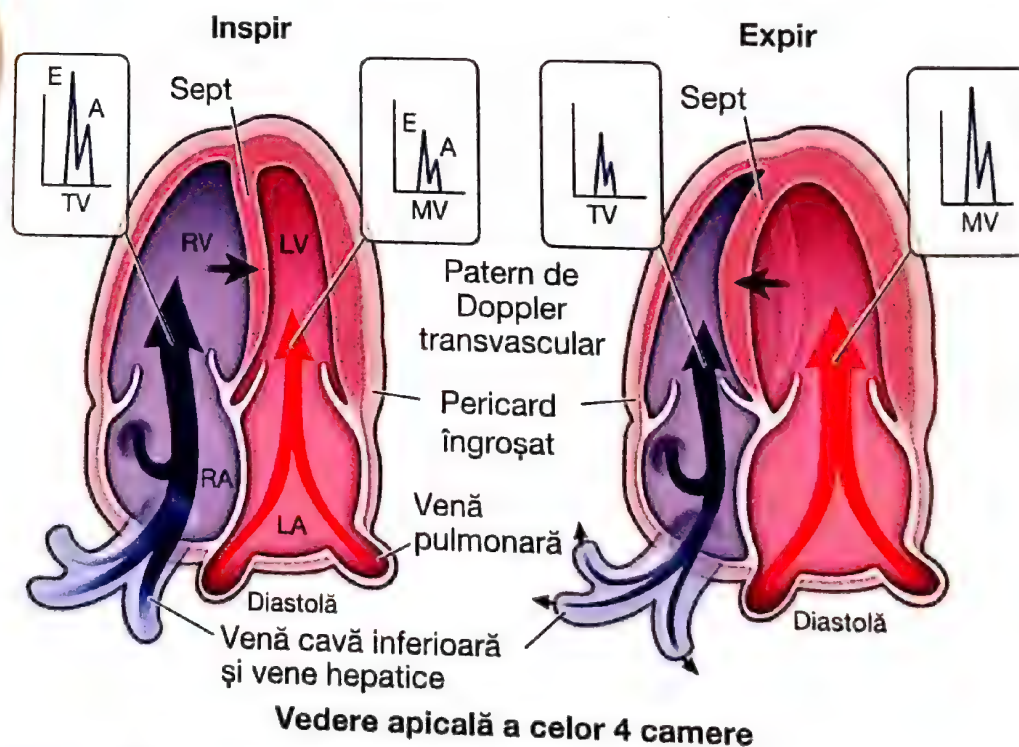
Voltaj scăzut în derivațiile membrelor; sunt frecvente aritmiile atriale.

#### Radiografia toracică

Calcificarea pericardului este mai frecventă în pericardita tuberculoasă.

#### Ecocardiografie

Pericard îngroșat; contracție ventriculară normală, oprirea bruscă a umplerii ventriculare în protodiastolă. Dilatația venei cave inferioare apare frecvent.



**FIGURA 125-2 Pericardita constrictivă.** Schema Doppler a modificărilor respirofazice în fluxul mitral și tricuspidian. Patternurile reciproce ale umplerii ventriculare sunt evaluate prin examinarea Doppler cu pulsație a fluxului mitral (MV) și tricuspidian (TV) (prin bunăvoința lui Bernard E. Bulwer).



Efectele dramatice ale respirației sunt tipice: – în timpul inspirației, septul ventricular se deplasează la stânga, cu reducerea semnificativă a vitezei fluxului de sânge la nivelul valvei mitrale; în expirație procesul se produce invers (Fig. 125-2).

### CT sau RMN

Sunt mult mai exacte decât ecocardiograma pentru a demonstra îngroșarea pericardului.

### Cateterizarea cardiacă

Egalizarea presiunilor diastolice în toate camerele; măsurarea presiunilor ventriculare arată aspectul de „dip and plateau”. Trebuie făcut diagnosticul diferențial cu cardiomiopatia restrictivă (Tabelul 125-3).

### TRATAMENT Pericardita constrictivă

Tratamentul constă în stripare chirurgicală a pericardului. Ameliorarea progresivă se produce pe parcursul a câteva luni.

**TABELUL 125-3 ASPECTE CARE DIFERENȚIAZĂ PERICARDITA CONSTRICTIVĂ DE CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ**

	Pericardita constrictivă	Cardiomiopatia restrictivă
<b>Examen fizic</b>		
Semnul Kussmaul	Prezent	Poate fi prezent
Clicul pericardic	Poate fi prezent	Absent
<b>Radiografie toracică</b>		
Calcificare pericardică	Poate fi prezent	Absent
<b>Ecocardiografie</b>		
Pericard îngroșat	Prezent	Absent
Miocard îngroșat	Absent	Prezent
Variații exagerate ale vitezei fluxului transvalvular	Prezent	Absent
<b>CT sau RMN</b>		
Pericard îngroșat	Prezent	Absent
<b>Cateterizare cardiacă</b>		
Egalizarea presiunilor diastolice în VD și VS	Da	Adesea VS > VD
Presiune sistolică AP crescută	Rareori	De obicei
Efectul inspirației asupra presiunilor sistolice	Discordant: VS↓, VD↑	Concordant: VS↓, VD↓
Biopsie cardiacă	Normală	De obicei anormală (de exemplu, amiloid)

**Abrevieri:** VS, ventricul stâng; AP, artera pulmonară; VD, ventricul drept.

ABORDAREA  
PACIENTULUI

## Revărsat pericardic asimptomatic de cauză necunoscută

Dacă anamneza și examenul fizic nu sugerează etiologia, următoarele examene pot ajuta la punerea diagnosticului:

- teste cutanate și culturi pentru tuberculoză (Cap. 103);
- nivelul albuminemiei serice și al proteinelor urinare (sindrom nefrotic);
- creatinina și uree serică (insuficiență renală);
- teste funcționale tiroidiene (mixedem);
- anticorpi antineutrofilici (LES sau alte colagenoze);
- căutarea unei tumori primare (în special pulmonare sau mamare).

Pentru mai multe informații, vezi Braunwald E: Pericardial Disease, Cap. 239, p. 1971, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 126

### Hipertensiunea arterială

#### Definiție

Hipertensiunea arterială reprezintă creșterea cronică a TA (sistolică  $\geq 149$  mmHg sau diastolică  $\geq 90$  mmHg); etiologia este necunoscută la 80-95% dintre pacienți (hipertensiune arterială esențială). Întotdeauna trebuie avută în vedere o formă corectabilă, secundară, de hipertensiune arterială, în special la pacienții cu vârsta sub 30 de ani sau la cei la care debutul bolii s-a produs după 55 de ani. Hipertensiunea sistolică izolată (sistolică  $\geq 140$ , diastolică  $< 90$ ) mai frecventă la vârstnici, este cauzată de reducerea complianței vasculare.

#### ■ HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ

##### Stenoza arterială renală (hipertensiunea renovasculară)

Este cauzată fie de ateroscleroză (bărbat vârstnic), fie de displazia fibromusculară (femeie tânără). Se prezintă cu debut recent al hipertensiunii, refractară la terapia standard antihipertensivă. Zgomotele abdominale sunt prezente în 50% dintre cazuri; adeseori audibilă; poate fi prezentă hipokaliemia cauzată de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

##### Boala parenchimatoasă renală

Nivel seric crescut al creatininei și/sau modificarea sumarului de urină, deoarece poate conține proteine, celule sau cilindri.

##### Coarctația de aortă

Este o afecțiune întâlnită la copii sau la adulții tineri; constricția este de obicei localizată în aortă, la locul de origine al arterei subclaviculare stângi. Examenul fizic evidențiază pulsuri femurale atenuate și întârziate; suflu sistolic



cu caracter aspirativ, care se aude cel mai bine în partea stângă a zonei interscapulare. Radiografia toracică evidențiază identitățile aortei la nivelul coarctației și eroziuni costale (din cauza dezvoltării circulației colaterale).

### Feocromocitomul

Este o tumoră care secretă catecolamine, de obicei localizată în medulosuprarenală sau în țesutul paraganglionar extraadrenalian, și care se prezintă ca o hipertensiune paroxistică sau susținută la pacienții tineri, până la vârsta mijlocie. Sunt frecvente episoade de cefalee, instalate brusc, palpitații și diaforeză profuză. Se pot asocia: scăderea în greutate, *hipotensiune* ortostatică și modificarea toleranței la glucoză. Feocromocitomul se poate localiza în peretele vezicii urinare, pacienții prezentând tulburări de micțiune, determinate de excesul de catecolamine. Diagnosticul se bazează pe creșterea nivelului plasmatic al metanefrinelor sau a nivelului urinar al metaboliților catecolaminelor (în urina pe 24 de ore) (vezi mai jos); tumora poate fi localizată prin CT sau RMN.

### Hiperaldosteronismul

De obicei este cauzat de un adenom secretant de aldosteron sau de o hiperplazie bilaterală. Trebuie suspionat la toți pacienții hipertensivi care prezintă o hipokaliemie și care nu primesc tratament cu diuretice. (Cap. 182)

### Alte cauze

Anticoncepționale orale, apneea obstructivă de somn (Cap. 146), sindromul Cushing și sindromul adrenogenital (Cap. 182), boli tiroidiene (Cap. 181), hiperparatiroidismul și acromegalia (Cap. 179). La pacienții cu HTA sistolică și presiunea pulsului mărită, se iau în considerare tireotoxicoza, insuficiența aortică (Cap. 123) și fistula AV sistemică.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Hipertensiunea arterială

**Anamneză:** Cei mai mulți pacienți sunt asimptomatici. HTA severă poate determina cefalee, amețeli sau vedere încetoșată.

**Elemente relevante pentru forme specifice de HTA secundară:** utilizarea de medicamente (de exemplu, anticoncepționale, glucocorticoizi, decongestionante, eritropoietină, AINS, ciclosporină; crize de cefalee, transpirație sau tahicardie (feocromocitomul); antecedente de afecțiuni renale sau traumatism abdominal (hipertensiune renală); somnolență diurnă și sforăit (apnee de somn).

**Examen fizic:** TA se măsoară cu o manșetă care are dimensiuni potrivite pentru brațul pacientului (manșetă largă pe un braț mare). TA se măsoară la ambele brațe și la picioare (evaluare pentru coarctație de aortă). Semnele de hipertensiune sunt: modificări arteriolare retiniene (îngustare); hipertrofie ventriculară stângă;  $A_2$  și  $S_4$  de intensitate crescută. Prezența aspectului cushingoid, a hipertrofiei tiroidiene, a zgomotului vascular abdominal (stenoza arterei renale), a pulsurilor la femurală întârziate (coarctația de aortă) reprezintă alte semne caracteristice pentru HTA secundară.

### Analize de laborator

**Teste screening pentru HTA secundară:** analizele de laborator recomandate tuturor pacienților cu HTA sunt: (1) creatinină, uree serică și sumar de urină (boli de parenchim renal); (2) potasiul seric în absența diureticelor

(hiperaldosteronism sau stenoza arterei renale); (3) radiografie toracică (măritări costale sau indentații ale arcului aortic distal în coarctarea de aortă); (4) ECG (hipertrofia ventriculară stângă sugerează cronicitatea hipertensiunii); (5) alte teste de sânge: hemoleucogramă, glicemie, lipidemie, calciu, acid uric; (6) hormonul de stimulare tiroidiană dacă se suspicionează o boală a tiroidei.

*Alte teste* sunt recomandate pentru diagnostice specifice, dacă testele de screening sunt anormale sau tratamentul antihipertensiv nu este eficient: (1) *stenoza arterei renale*: angiografie RMN, renogramă cu captopril, ecografie duplex renală, angiografie cu subtracție digitală, arteriografie renală; (2) *sindromul Cushing*: testul de supresie cu dexametazonă (Cap. 182); (3) *feocromocitom*: analiza urinei pe 24 de ore pentru catecolamine, metanefrină și acid vanililmandelic și/sau măsurarea nivelului metanefrinei plasmatice; (4) *hiperaldosteronismului primar*: activitatea scăzută a reninei plasmatice și hipersecreția de aldosteron – ambele nu se modifică în cazul creșterii volumului; (5) *boală renală parenchimatosa* (Cap. 149).

## TRATAMENT Hipertensiunea arterială

Modificările utile ale stilului de viață includ scăderea în greutate (ținta este IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>), reducerea aportului de sodiu, o dietă bogată în fructe, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi; exerciții fizice regulate și consum moderat de alcool.

**TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE (VEZI TABELUL 126-1 ȘI FIG. 126-1)** Scopul este controlul hipertensiunii, cu efecte secundare minime. Adeseori este necesară o combinație între tratamentul medicamentos și o serie de acțiuni complementare. Medicamentele de primă linie sunt: diureticele, inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor de angiotensină, blocantele canalelor de calciu și beta-blocantele. Scopul tratamentului este o tensiune arterială sistolică < 135-140 și o tensiune arterială diastolică < 80-85 (< 130/80 mmHg la pacienții cu diabet zaharat sau boală renală cronică).

**Diureticele** Constituie baza celor mai multe scheme terapeutice antihipertensive. Tiazidele sunt preferate în locul diureticelor de ansă datorită duratei mai lungi de acțiune; totuși, diureticele de ansă sunt mai eficiente când nivelul creatininei serice este > 2,5 mg/dL. Efectele secundare majore sunt: hipokaliemie, hiperglicemie și hiperuricemie, care pot fi micșorate prin folosirea unor doze mai reduse (de exemplu, hidroclorotiazidă 6,25-50 mg/zi). Diureticele sunt eficiente în special la persoanele de culoare și la vârstnici. Prevenirea hipokaliemiei este mai importantă mai ales la pacienții care urmează tratament cu glicozide digitale.

**Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor de angiotensină II (ARB)** Inhibitorii ECA și ARB sunt bine tolerate, cu frecvență scăzută a efectelor secundare. Pot fi utilizate ca monoterapie sau în combinație cu un diuretic, blocant de calciu sau beta-blocant. Efectele secundare sunt rare și includ: angioedemul (mai frecvent în cazul inhibitorilor ECA decât la ARB), hiperkaliemia și azotemia (în mod particular la pacienții cu nivel crescut al creatininei



**TABELUL 126-1** MEDICAMENTE ORALE UTILIZATE FRECVENT ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Clasa terapeutică	Exemple	Doza zilnică totală uzuală (numărul de administrări pe zi)	Efecte secundare posibile
<b>Diuretice</b>			
Tiazidice	Hidroclorotiazidă	6,25-50 mg (1-2)	Hipokaliemie, hiperuriemie, hiperglicemie, ↑ colesterolului, ↑ trigliceridelor
Tiazide-like	Clorotalidonă	25-50 mg (1)	Hipokaliemie, hiperuriemie, hiperglicemie, ↑ colesterolului, ↑ trigliceridelor
Diuretice de ansă	Furosemid	40-80 mg (1-2)	Hipokaliemie, hiperuricemie
Diuretice care scad eliminarea de K <sup>+</sup>	Spironolactonă	25-100 mg (1-2)	Hipokaliemie, ginecomastie
	Eplerenonă	50-100 mg (1-2)	Hiperkaliemie
	Amilorid	5-10 mg (1-2)	
	Triamteren	50-100 mg (1-2)	
<b>Beta-blocante</b>			
β <sub>1</sub> -selective	Atenolol	25-100 mg (1-2)	Bronhospasm, bradicardie, bloc cardiac, oboseală, disfuncții sexuale, ↑ trigliceridelor, ↓ HDL- colesterolului
Neselective	Metoprolol	25-100 mg (1-2)	La fel ca mai sus
	Propranolol	40-160 mg (2)	La fel ca mai sus
	Propranolol LA	60-180 mg (1)	La fel ca mai sus
Cu efect combinat alfa/beta	Labetolol	200-800 mg (2)	Bronhospasm, bradicardie, bloc cardiac
	Carvedilol	12,5-50 mg (2)	

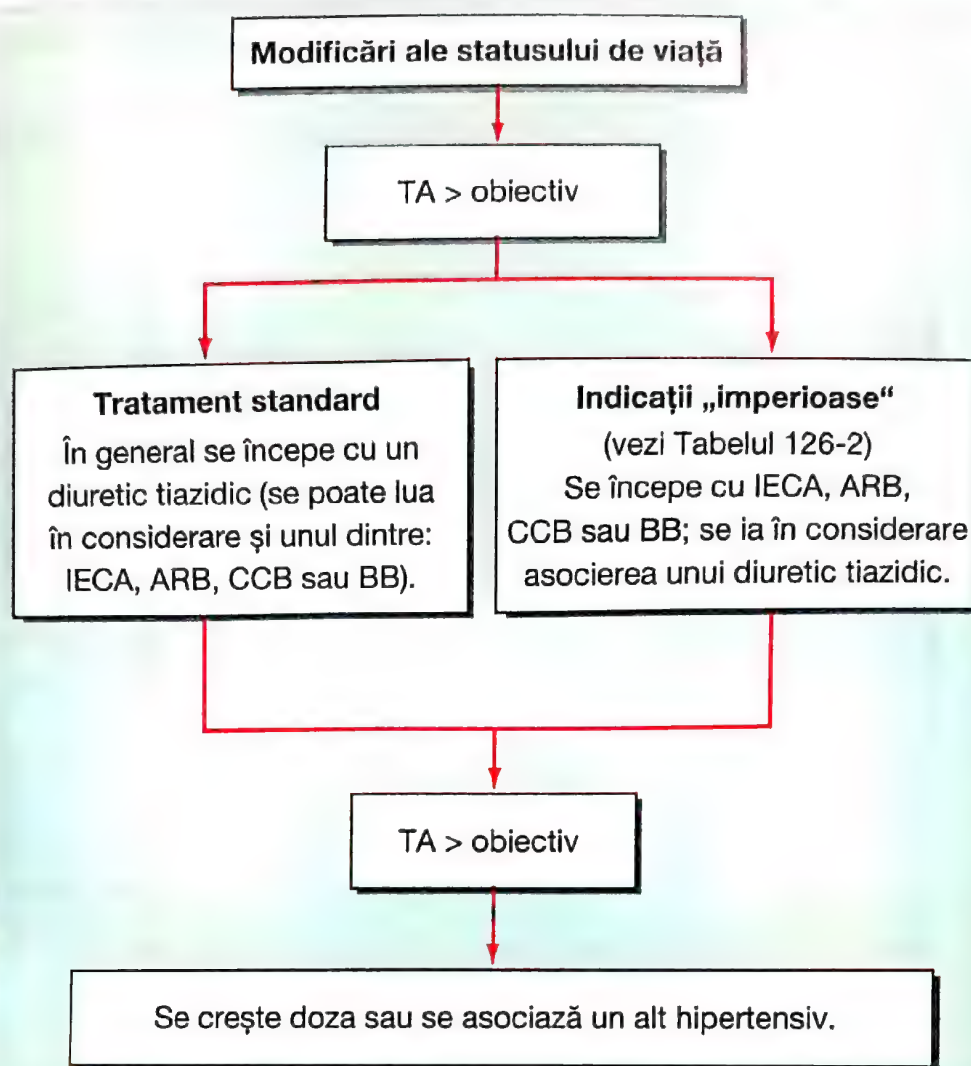
(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 126-1** MEDICAMENTE ORALE UTILIZATE FRECVENT ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE (CONTINUARE)

Clasa terapeutică	Exemple	Doza zilnică totală uzuală (numărul de administrări pe zi)	Efecte secundare posibile
Inhibitori ECA	Captopril	25-200 mg (2)	Tuse seacă, hiperkaliemie, azotemie, angioedeme
	Lisinopril	10-40 mg (1)	
	Ramipril	2,5-20 mg (1-2)	
Antagoniști ai receptorilor de angiotensină II	Losartan	25-100 mg (1-2)	Hiperkaliemie, azotemie
	Valsartan	80-320 mg (1)	
	Candesartan	2-32 mg (1-2)	
Blocante ale canalelor de calciu			
Dihidropiridinice	Nifedipină (cu acțiune prelungită)	30-60 mg (1)	Edem, constipație
Nondihidropiridine	Verapamil (cu acțiune prelungită)	120-360 mg (1-2)	Edem, constipație, bradicardie, bloc cardiac
	Diltiazem (cu acțiune prelungită)	180-420 mg (1)	





**FIGURA 126-1** Inițierea terapiei la un pacient cu hipertensiune arterială. IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARB, antagonist al receptorilor angiotensinei; CCB, blocante ale canalelor de calciu; BB, beta-blocante.

serice). La 15% dintre pacienții tratați cu inhibitori ECA poate apărea o tuse neproductivă. Funcția renală se poate deteriora rapid ca rezultat al inhibiției sistemului renină-angiotensină la pacienții cu stenoză renală bilaterală.

Suplimentele cu potasiu și diureticile care economisesc potasiul trebuie folosite cu precauție în asociere cu inhibitorii ECA sau ARB pentru a preveni hiperkaliemia. Dacă pacientul prezintă volum intravascular scăzut, diureticile sunt stopate cu 2-3 zile înainte de începerea administrării unui inhibitor ECA și sunt reintroduse mai târziu la o doză mai mare.

**Blocante ale canalelor de calciu** Sunt vasodilatatoare arteriolare directe; toate au efect inotrop negativ (în special, verapamilul) și trebuie utilizate cu prudență dacă există disfuncție ventriculară stângă. Verapamilul și, într-o măsură mai mare, diltiazemul pot determina bradicardie și bloc AV; de aceea, asocierea cu un beta-blocant trebuie evitată în general. Utilizarea medicamentelor cu eliberare susținută, ca dihidropiridinele cu acțiune scurtă, poate crește incidența accidentelor coronariene. Efectele secundare frecvente sunt edemele periferice și constipația.

**TABELUL 126-2 INDICAȚII PRIVIND SELECTAREA TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS ÎN HIPERTENSIUNE**

<b>Clasă de medicamente</b>	<b>Indicații obligatorii</b>	<b>Indicații posibile</b>	<b>Contraindicații imperioase</b>	<b>Contraindicații posibile</b>
Diuretice	Insuficiență cardiacă Vârstnici Hipertensiune sistolică		Gută	Dislipidemie
Beta-blocante	Angină pectorală Postinfarct miocardic Tahiaritmie	Insuficiență cardiacă Sarcină	Astm bronșic și BPOC Bloc cardiac <sup>a</sup>	Dislipidemie Sportivi și pacienți activi fizic Boală vasculară periferică
Inhibitori ECA	Insuficiență cardiacă Disfuncție de VS Postinfarct miocardic Nefropatie diabetică	Boală parenchimatoasă renală cronică	Sarcină Hiperkaliemie Stenoză renală bilaterală	
Blocante ale receptorilor angiotensinei	Tuse determinată de IECA Insuficiență cardiacă Nefropatie diabetică	Boală parenchimatoasă renală cronică	Sarcină Hiperkaliemie Stenoză renală bilaterală	
Blocante ale canalelor de Ca	Angină pectorală Vârstnici Hipertensiune sistolică	Boală vasculară periferică	Bloc cardiac <sup>b</sup>	Insuficiență cardiacă congestivă <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Bloc atrio-ventricular de gradul 2 sau 3.

<sup>b</sup> Bloc atrio-ventricular de gradul 2 sau 3 cu verapamil sau diltiazem.

<sup>c</sup> Verapamil sau diltiazem.

**Abrevieri:** ECA, enzima de conversie a angiotensinei; ARB, blocante ale receptorilor angiotensinei; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; VS, ventricul stâng.



**TABELUL 126-3 DOZELE UZUALE DE MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE ADMINISTRATE INTRAVENOS ÎN URGENȚELE HIPERTENSIVE<sup>a</sup>**

Agentul antihipertensiv	Doza de administrare intravenoasă
Nitroprusiat	Inițial 0,3 (mg/kg)/min; de obicei, 2-4 (mg/kg)/min; maxim 10 (mg/kg)/min timp de 10 minute
Nicardipină	Inițial 5 mg/oră; se crește cu 2,5 mg/oră la intervale de 5-15 minute; maxim 15 mg/oră
Labetalol	2 mg/min până la 300 mg sau 20 mg în 2 minute, ulterior 40-80 mg la intervale de 10 minute până la doza totală de 300 mg
Enalaprilat	De obicei 0,625-1,25 mg administrate în decurs de 5 minute, repetat la 6-8 ore; maxim 5 mg/doză
Esmolol	Inițial 80-500 mg/kg administrate în decurs de un minut, ulterior 50-300 (mg/kg)/min
Fentolamină	5-15 mg bolus
Nitroglicerină	Inițial 5 mg/min, după care se crește cu 5 mg/min la intervale de 3-5 minute; dacă după atingerea dozei de 20 mg/min nu se obține răspuns, doza poate fi crescută în continuare cu câte 10-20 mg/min
Hidralazină	10-50 mg la intervale de 30 de minute

<sup>a</sup> Este necesară monitorizarea constantă a presiunii sanguine. Se începe administrarea cu doza minimă. Dozele ulterioare și intervalele de administrare trebuie ajustate în funcție de răspunsul obținut și de durata de acțiune specifică fiecărui medicament.

Dacă TA este refractară la tratament, trebuie luate în discuție formele secundare de hipertensiune arterială, în special stenoza renală și feocromocitomul.

**Beta-blocantele** Sunt utile în special la pacienții tineri, cu circulație „hiperkinetică”. Se începe cu doze scăzute (de exemplu, metoprolol succinat 25-50 mg/zi). Contraindicațiile relative sunt: bronhospasmul, insuficiența cardiacă congestivă, blocul AV, bradicardia și diabetul zaharat insulino-dependent.

În **Tabelul 126-2** sunt enumerate indicațiile pentru tratamentul medicamentos inițial specific.

### CIRCUMSTANȚE SPECIALE

**Sarcina** Cele mai utilizate medicamente antihipertensive sunt: metildopa (250-1 000 mg p.o. x 2-3/zi); labetalolul (100-200 mg x 2/zi) și hidralazina (10-150 mg p.o. x 2-3/zi). Și blocantele canalelor de calciu (de exemplu, nifedipina cu acțiune prelungită, 30-60 mg/zi) par sigure în sarcină. Beta-blocantele trebuie utilizate cu precauție în sarcină, fiind raportate hipoglicemie fetală și greutate mică la naștere. Inhibitorii ECA și ARB sunt *contraindicate* în sarcină.

**Boala renală** Diureticele tiazidice sunt ineficiente. Se folosesc metolazona, furosemidul sau bumetanidul, singure sau în combinație.

**Diabetul zaharat** TA țintă este < 130/80 mmHg. Ca medicamente de primă linie sunt inhibitorii ECA și blocantele receptorilor de angiotensină în scopul controlării TA și al încetării deteriorării renale.

**Hipertensiunea malignă** Este definită ca o creștere importantă bruscă a presiunii sangvine la un pacient cu HTA cronică sau debutul brusc al unei hipertensiuni severe; la un pacient anterior normotensiv este o urgență medicală. Tratamentul trebuie efectuat imediat dacă apar semne de decompensare cardiacă (insuficiență cardiacă congestivă, angină pectorală), encefalopatie (cefalee, convulsii, tulburări de vedere) sau funcție renală deteriorată. Anamneza trebuie să includă întrebări despre folosirea inhibitorilor de monoamin-oxidază și a drogurilor (cocaină, amfetamine). Medicamentele necesare în tratarea crizei hipertensive sunt listate în [Tabelul 126-3](#); se înlocuiesc cu medicamente antihipertensive cu administrare orală când pacientul devine asimptomatic și TA scade.

Pentru mai multe informații, vezi Kotchen T.A.: Hypertensive Vascular Disease, cap. 247, p. 2042, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 127

### Sindromul metabolic

*Sindromul metabolic (sindromul rezistenței la insulină, sindrom X)* este un factor de risc important pentru bolile cardio-vasculare și pentru diabetul zaharat de tip 2; constă într-o constelație de anomalii metabolice care includ: obezitate de tip central, rezistență la insulină, hipertensiune arterială, dislipidemie și disfuncție endotelială. Prevalența sindromului metabolic este variabilă pe plan mondial; crește odată cu vârsta, gradul obezității și tendința la diabet tip 2. În Statele Unite, 44% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani prezintă sindrom metabolic; este mai frecvent la femei față de bărbați.

#### ■ ETIOLOGIE

Factorii de risc pentru sindromul metabolic sunt: supragreutatea/obezitatea (în special de tip central), stilul de viață sedentar, vârsta înaintată și lipodistrofia. Etiologia exactă nu este cunoscută și poate fi multifactorială. Rezistența la insulină este factorul central în apariția sindromului metabolic. Excesul intracelular de metaboliți ai acizilor grași contribuie la apariția rezistenței la insulină prin modificarea căilor de semnalizare intracelulară și prin acumularea sub formă de trigliceride la nivelul mușchilor scheletici și miocard, în timp ce la nivel hepatic se produce atât acumulare de trigliceride, cât și creșterea producției de glucoză. Excesul de țesut adipos determină creșterea producției de citokine proinflamatorii.

#### ■ TABLOU CLINIC

De obicei, sindromul metabolic nu are simptome specifice. Caracteristicile majore includ: obezitatea de tip central, hipertrigliceridemie, nivel scăzut al HDL-colesterolului; hiperglicemie și hipertensiune arterială ([Tabelul 127-1](#)). Bolile asociate sunt: afecțiuni cardiovasculare, diabet zaharat de tip 2, steatoza hepatică nonalcoolică, hiperuricemia/guta, sindromul ovarului polichistic și sindromul de apnee obstructivă în somn.



**TABELUL 127-1 CRITERIILE SINDROMULUI METABOLIC, DEFINITE DE NCEP:ATPIII 2001 ȘI IDF****Criteriile NCEP:ATPIII 2001**

Trei sau mai multe dintre următoarele criterii:

Obezitate centrală: circumferința taliei > 102 cm (bărbați) și > 88 cm (femei)

Hipertrigliceridemie: trigliceride  $\geq 150$  mg/dL sau tratament specific

LDL-colesterol scăzut: < 40 mg/dL (B) și, respectiv, < 50 mg/dL (F), sau tratament specific

Hipertensiune arterială: presiune sangvină sistolică  $\geq 130$  mm și presiune diastolică  $\geq 85$  mm, sau tratament specific

Glicemie à jeun  $\geq 100$  mg/dL sau tratament specific, sau diagnostic stabilit de diabet zaharat tip 2

**Criteriile IDF**

Diferă de criteriile NCEP:ATPIII 2001 prin limitele mai stricte și mai legate de etnie pentru circumferința taliei. Celelalte criterii sunt aceleași.

Circumferința taliei:	Rasă albă,	$\geq 94$ cm (B), $\geq 80$ cm (F)
	Africa Subsahariană	
	Orientul Mijlociu și Îndepărtat	
	Asia de Sud, China	$\geq 90$ cm (B), $\geq 80$ cm (F)
	America de Sud și Centrală	
	Japonia	$\geq 90$ cm (B), $\geq 80$ cm (F)

*Abrevieri:* LDL, lipoproteine cu densitate mare; IDF, International Diabetes Foundation; NCEP:ATPIII, National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III.

**■ DIAGNOSTIC**

Diagnosticul sindromului metabolic se stabilește pe baza criteriilor prezentate în Tabelul 127-1. Trebuie efectuate teste de screening pentru afecțiunile asociate.

**TRATAMENT Sindromul metabolic**

Principalul factor etiologic al sindromului metabolic este obezitatea. De aceea, obiectivul primar este reprezentat de scăderea ponderală. În general, recomandările pentru scăderea ponderală au la bază asocierea dintre restricția calorică, mărirea nivelului de activitate fizică și implementarea unor modificări comportamentale. Anorexigenele (orlistat) sau tratamentul chirurgical bariatric reprezintă opțiuni care trebuie luate în considerare în tratamentul obezității (Cap. 183). Metforminul sau tiazolidindionele (pioglitazonă) reduc rezistența la insulină. Hipertensiunea arterială (Cap. 126), hiperglicemia à jeun sau diabetul zaharat (Cap. 184), ca și dislipidemiile (Cap. 189) trebuie tratate în conformitate cu ultimele recomandări. Tratamentul antihipertensiv trebuie să includă un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un blocant al receptorilor angiotensinei, dacă este posibil.

## CAPITOLUL 128

### Infarctul miocardic cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI)

Recunoașterea promptă și tratamentul imediat al infarctului miocardic acut (IMA) sunt esențiale: diagnosticul se bazează pe anamneză, ECG și biomarkerii cardiaci serici.

#### Simptome

Durere toracică asemănătoare celei din angina pectorală (Cap. 37), dar mult mai intensă și cu durată mai mare; nu dispare în repaus sau la administrarea de nitroglicerină; adeseori este însoțită de greață, transpirații și anxietate. Aproximativ 25% dintre IM sunt silențioase clinic.

#### Examinare fizică

Pot fi prezente: paloare, diaforeză, tahicardie,  $S_4$ , șoc apexian diskinetic. Dacă este prezentă insuficiența cardiacă congestivă, sunt prezente raluri și  $S_3$ . În infarctul ventricular drept apare frecvent distensia venelor jugulare.

#### ECG

Supradenivelare de ST, urmată (dacă nu se produce reperfuzia acută) de unde T inversate, apoi apariția undelor Q după câteva ore (vezi Figurile 120-3 și 120-4).

#### Infarctul miocardic fără supradenivelare de ST (NSTEMI)

Subdenivelare de ST urmată de modificări persistente ale undei ST-T fără apariția undei Q. Este utilă comparația cu un ECG vechi (vezi Cap. 129).

#### Biomarkeri serici cardiaci

Troponinele cardiace specifice T și I au specificitate foarte înaltă pentru leziunile miocardului și sunt folosite pentru diagnosticul IM acut. Nivelul lor seric rămâne crescut 7 până la 10 zile. Nivelul creatin-fosfokinazei (CK) crește în primele 4-8 ore, atinge maximul la 24 de ore și revine la normal după 48-72 de ore. Izoenzima MB a CK (CK-MB) are specificitate mult mai mare pentru IM, dar nivelul ei poate crește în miocardită sau după cardioversie electrică. CK totală (dar nu CK-MB) crește (de 2-3 ori) după injecția i.m., efort fizic intens sau alte traumatisme musculo-scheletice. Valoarea  $\geq 2,5$  a raportului CK-MB/CK este sugestivă pentru IM acut. CK-MB atinge valoarea maximă mai devreme (aproximativ 8 ore) după terapia de reperfuzie acută (vezi mai jos). Biomarkerii cardiaci trebuie dozați la internare, după 6-9 ore și apoi la 12-24 de ore.



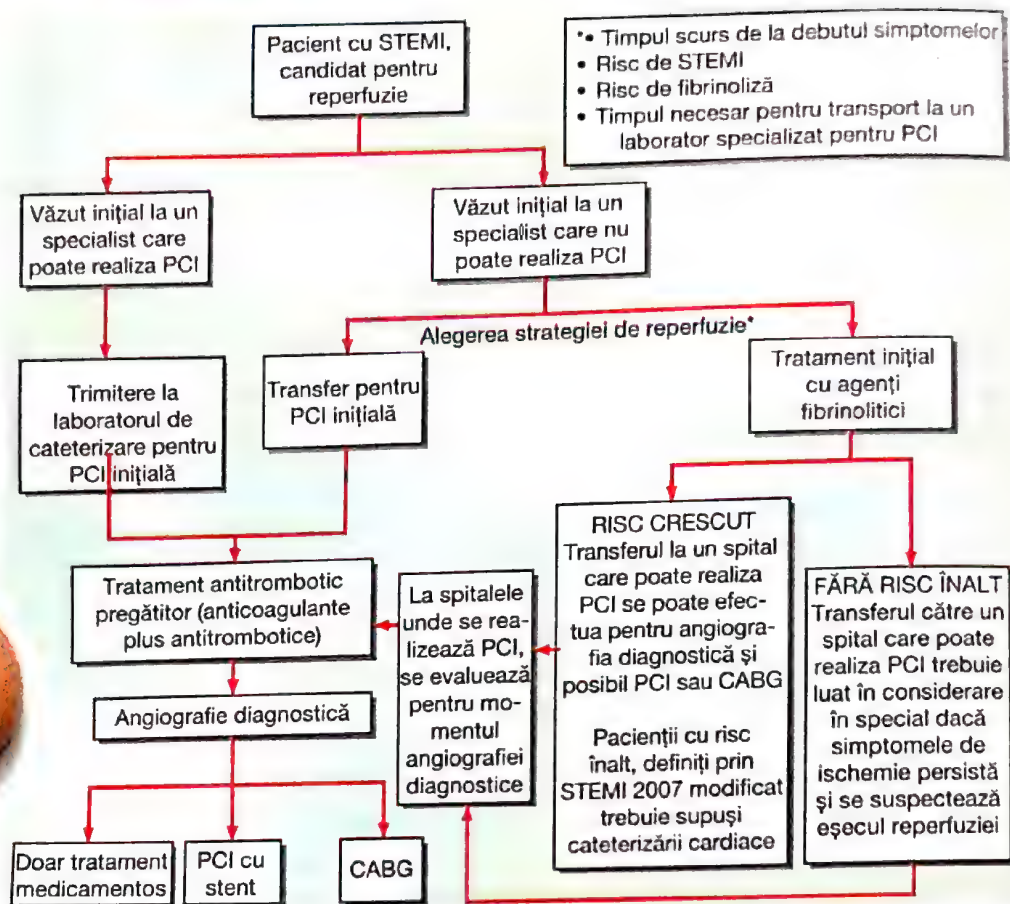
## Tehnici imagistice neinvazive

Pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de IM se utilizează tehnici imagistice neinvazive. *Ecocardiografia* identifică anomalii de motilitate ale zonei de infarct (dar nu poate diferenția o cicatrice miocardică veche de un IM acut). De asemenea, este utilă în detectarea infarctului de VD, a anevrismului de VS sau a trombozei ventriculare stângi. *Tehnicile imagistice* cu radionuclizi (taliu 201 sau tehnetiū 99m-sestamibi) identifică zonele cu perfuzie scăzută, dar nu sunt specifice pentru IM acut. *RMN-ul* cu accentuare tardivă a gadoliniului identifică foarte exact zonele de infarct, dar este dificil din punct de vedere tehnic de obținut la bolnavii cu IM acut.

## TRATAMENT STEMI

**TRATAMENTUL ÎNȚĂL** Obiectivele inițiale sunt: (1) identificarea rapidă a pacienților pentru instituirea terapiei de reperfuzie; (2) controlul durerii și (3) prevenirea/tratarea complicațiilor aritmice și mecanice.

- Aspirina trebuie administrată imediat (administrarea unei tablete mastigabile de 162-325 mg la prezentare, apoi 162-325 mg/zi, p.o.), cu excepția pacienților care nu tolerează aspirina.
- Se efectuează anamneza țintă, examenul fizic și ECG-ul pentru a identifica STEMI (supradenivelare de ST > 1 mm în două derivații adiacente ale membrelor, supradenivelare de ST ≥ 2 mm în derivații adiacente ale membrelor precordiale consecutive sau BRS nou apărut) și oportunitatea terapiei de reperfuzie [intervenție coronariană percutanată (PCI) sau agent fibrinolitic administrat i.v.] care reduce dimensiunile infarctului, disfuncția VS și mortalitatea.
- PCI este în general mult mai eficientă decât fibrinoliza și este preferată în centre cu experiență, în care se poate practica rapid această procedură (Fig. 128-1), în special când diagnosticul nu este sigur, este prezent șocul cardiogen, riscul de sângerare este crescut sau simptomele sunt prezente de peste 3 ore.
- Tratamentul fibrinolitic i.v. se efectuează dacă PCI nu este posibilă sau logistica ar întârzia PCI > o oră (Fig. 128-1). Intervalul ușă-ac trebuie să fie < 30 de minute pentru a se obține beneficii maxime. Nu trebuie să existe contraindicații (Fig. 128-2). La pacienții tratați în primele 1-3 ore de la debutul simptomelor se obțin rezultatele cele mai bune; un oarecare beneficiu se poate obține și în cazul administrării până la 12 ore, în special la pacienții cu disconfort toracic persistent sau supradenivelare persistentă a segmentului ST în derivațiile în care nu au apărut noi unde Q. Complicațiile sunt: sângerări, aritmie de reperfuzie și, în cazul utilizării streptokinazei (SK), reacții alergice. Enoxaparina sau heparina [60 U/kg corp (maxim 4000 U), apoi 12 (U/kg corp)/oră (maxim 1000 U/oră)] trebuie inițiată cu agenții fibrinolitici (Fig. 128-2); menținerea timpului parțial de tromboplastină activată (a PTT) la 1,5-2,0 x control (aproximativ 50-70 s).
- Dacă disconfortul toracic sau supradenivelarea de ST persistă la > 90 de minute după fibrinoliză, se ia în considerare PCI de salvare. De asemenea, se poate lua în considerare angiografia coronariană după fibrinoliză la pacienții cu angină recurentă sau caracteristici cu risc înalt (Fig. 128-2), cum ar fi supradenivelare extinsă de ST, semne de insuficiență cardiacă (raluri, S<sub>3</sub>, distensia venelor jugulare; LVEF ≤ 35%) sau presiune sangvină sistolică < 100 mmHg.



**FIGURA 128-1** Strategii de reperfuzie în STEMI. [Adaptat după Kushner F. G. și colab.: 2009 focused update of the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST – Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 120:2271, 2009.]

Tratamentul inițial pentru NSTEMI (IM non-Q) este diferit (Cap. 129). În special, terapia fibrinolică nu trebuie administrată.

**TRATAMENT ADIȚIONAL STANDARD** (indiferent dacă a fost sau nu efectuată terapia de reperfuzie).

- **Spitalizare într-o unitate de îngrijire coronariană** cu monitorizare ECG.
- **Linie venoasă** pentru tratamentul de urgență al aritmiilor.
- **Controlul durerii:** (1) sulfat de morfină, 2-4 mg i.v. la 5-10 minute, până la ameliorarea durerii sau la apariția efectelor secundare [greață, vărsături, depresie respiratorie (se tratează cu naloxonă 0,4-1,2 mg i.v.), hipotensiune arterială (dacă pacientul este bradycardic, se administrează atropină 0,5 mg i.v.) altfel utilizați cu grijă perfuzia; (2) nitroglicerină 0,3 mg sublingual dacă TA sistolică este > 100 mmHg; pentru durerea rezistentă la tratament: nitroglicerină i.v. (se începe cu 10 μg/min, până la 200 μg/min, cu monitorizare strictă a TA, nu se administrează nitrați la pacienții care în ultimele 24 de ore au luat sildenafil sau în ultimele 24 de ore au luat tadalafil (utilizați pentru disfuncții erectile); (3) antagoniști beta-adrenergici (vezi mai jos).
- **Oxygen:** 2-4 L/min pe sondă nazală (dacă este necesar să se mențină saturația O<sub>2</sub> > 90%).
- **Sedare ușoară** (de exemplu, diazepam 5 mg, oxazepam 15-30 mg sau lorazepam 0,5-2 mg p.o. administrate de 3-4 ori pe zi).



**CRITERII DE SELECȚIE**

1. Disconfort toracic acut caracteristic pentru infarctul miocardic.
2. Criterii ECG pentru IM cu supradenivelare de ST (a, b sau c):
  - a. Supradenivelare de ST  $\geq 0,1$  mV (1 mm) în cel puțin două dintre următoarele derivații  
Grup inferior: II, III, aVF  
Grup lateral: I, aVL, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>
  - b. Supradenivelare de ST  $\geq 0,2$  mV (1 mm) în cel puțin două derivații anterioare adiacete (V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>)
  - c. BRS nou instalat
3. PCI primară nu este disponibilă sau întârzierea efectuării PCI ar fi > o oră mai lungă decât începerea fibrinolizei

**EVALUAREA CONTRAINDICAȚIILOR**

- Hemoragie intracraniană anterioară
- Cancer sau malformație vasculară intracraniană
- Accident vascular cerebral ischemic sau traumatism cranian în ultimele 3 luni
- Disecție de aortă
- Sângerare activă (cu excepția menstruației)
- Hemoragie internă în ultimele 4 săptămâni
- Hipertensiune arterială gravă (TA sistolică > 180 mmHg sau TA diastolică > 110 mmHg)
- Compresii toracice prelungite (> 10 minute) în cadrul RCP
- INR  $\geq 2,0$  sub warfarină sau diateză hemoragică cunoscută
- Sarcină

**MEDICAMENTE FIBRINOLITICE DOZAJ INTRAVENOS**

Streptokinază	1.5 milioane U în 60 de minute
Alteplase*	15 mg/bolus, apoi 0,75 mg/kg corp (până la 50 mg) în 30 de minute, apoi 0,5 mg/kg corp (până la 35 mg) în 60 de minute
Reteplase*	10 U în 2 minute; se repetă aceeași doză după 30 de minute
Tenecteplase*	Un singur bolus de 0,53 mg/kg în 10 secunde

\*Dacă se utilizează alteplase, reteplase sau tenecteplase, se administrează și heparină i.v. 60 U/kg corp în bolus (maxim 4000 U), urmată de (12 U/kg)/oră (maxim 1000 U/oră) apoi se ajustează doza pentru a menține TTP<sub>a</sub> la 1,5-2 x control (aproximativ 50-70 s) pentru 48 de ore.

**ANGIOGRAFIA CORONARIANĂ ULTERIOARĂ REZERVATĂ PENTRU:**

- Eșecul reperfuziei (durere toracică persistentă sau supradenivelare de ST după 90 de minute)
- Ischemie recurentă spontană în timpul spitalizării
- Elemente de risc crescut: de exemplu, supradenivelare extinsă de ST, insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială

**FIGURA 128-2** Algoritmul tratamentului fibrinolitic pentru STEMI acut.

TTP<sub>a</sub> = timp de tromboplastină parțial activată

- *Dieta ușoară și laxative* (de exemplu, docusat de sodiu 100-200 mg/zi).
- *Blocantele receptorilor beta-adrenergici* (Cap. 126) reduc necesitățile de oxigen ale miocardului, scad dimensiunile zonei de infarct și reduc mortalitatea. Sunt utile în special la pacienții cu hipertensiune arterială, tahicardie sau durere persistentă de tip ischemic. Contraindicațiile sunt: insuficiență cardiacă congestivă activă, TA sistolică < 95 mmHg, frecvența cardiacă > 50 bătăi/minut, bloc AV sau antecedente de bronhospasm. Dacă pacientul este hipertensiv, se ia în considerare administrarea pe cale i.v. (de exemplu,

metoprolol 5 mg la 2-5 minute până la o doză totală de 15 mg). La ceilalți pacienți, se începe cu tratament p.o. (de exemplu, metoprolol tartrat 25-50 mg de patru ori pe zi).

- **Agenți anticoagulanți/antitrombotici:** pacienților care primesc tratament fibrinolitic li se administrează și heparină sau aspirină (vezi mai jos). În absența terapiei fibrinolitice se administrează aspirină 160-325 mg/zi și doze mici de heparină (5 000 U s.c. la 12 ore) sau heparină cu greutate moleculară mică (LMWH, de exemplu, enoxaparină 40 mg s.c. zilnic) pentru prevenirea trombozei venoase profunde. Heparina administrată i.v. în doză completă (TPT 1,5 – 2 x control) sau LMWH (de exemplu, enoxaparină 1 mg/kg corp s.c. la 12 ore), urmată de anticoagulate orale, este recomandabilă pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, prezența de trombi ventriculari la ecocardiografie sau zona dischinetică extinsă în IM acut anterior. Anticoagulatele se administrează cel puțin 3-6 luni, apoi se înlocuiesc cu aspirină. Adăugarea unui antagonist al receptorilor trombotici P2Y<sub>12</sub> (de exemplu, clopidogrel 75 mg/zi) reduce evenimentele cardiace adverse viitoare, indiferent dacă se efectuează PCI sau fibrinoliză.
- **Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)** reduc mortalitatea după IM acut și trebuie administrați în primele 24 de ore de spitalizare la pacienții cu STEMI – de exemplu, captopril (6,25 mg p.o. doză de test, crescându-se până la 50 mg p.o. x 3/zi). Tratamentul cu inhibitori ECA trebuie continuat o perioadă nedeterminată după externare la pacienții cu ICC sau la cei cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (fracție de ejeție ≤ 40%); dacă pacientul nu tolerează IECA, i se administrează un blocant al receptorilor pentru angiotensină (de exemplu, valsartan sau candesartan).
- **Antagoniștii aldosteronului (spironolactonă sau eplerenone 25-50 mg/zi)** reduc și mai mult mortalitatea la pacienții cu FE a VS ≤ 40% și cu insuficiență cardiacă simptomatică sau diabet zaharat; nu se utilizează la pacienții cu insuficiență renală gravă (de exemplu, creatinină ≥ 2,5 mg/dL) sau hiperkaliemie.
- Nivelul *magneziului seric* trebuie măsurat, iar eventualele deficite ar trebui corectate pentru a reduce riscul de aritmii.

## ■ COMPLICAȚII

(Pentru aritmii, vezi, de asemenea, **Cap. 131** și **132**)

### Aritmiile ventriculare

Extrasistolele ventriculare apar frecvent. Factorii precipitanți trebuie corecți [(hipoxemia, acidoza, hipokaliemia) (concentrația serică a potasiului trebuie menținută la aproximativ 4,5 mmol/L), hipercalcemia, hipomagneziemia, insuficiența cardiacă congestivă, medicamentele aritmogene]. Administrarea de rutină a beta-blocantelor (vezi mai sus) reduce ectopia ventriculară. Tratamentul antiaritmie este rezervat pentru pacienții cu aritmii ventriculare susținute.

### Tahicardia ventriculară

La pacienții cu deteriorare hemodinamică se recomandă cardioversie electrică imediată (o descărcare nesincronizată cu 200-300 J sau 50% din această energie cu undă bifazică). Dacă pacientul este stabil hemodinamic, se administrează amiodaronă intravenos (bolus 150 mg în 10 minute, apoi perfuzie 1 mg/minut timp de 6 ore, iar ulterior 0,5 mg/minut).



**Fibrilație ventriculară (FV)**

În cazul FV se recomandă defibrilare imediată (200-400 J). Dacă nu are succes, se inițiază resuscitarea cardiopulmonară (RCP) și măsurile standard de resuscitare (Cap. 11). Aritmiile ventriculare care apar la câteva zile sau săptămâni după IM reflectă adeseori insuficiența de pompă, impun luarea în considerare a efectuării unui studiu electrofiziologic și implantarea unui dispozitiv de cardioversie/defibrilare (ICD).

**Ritm idioventricular accelerat**

Un ritm ventricular regulat cu frecvența de 60-100 bătăi/minut și complexe QRS largi apar frecvent și de obicei sunt benigne; dacă apare hipotensiune arterială, se administrează 0,6 mg de atropină i.v.

**Aritmiile supraventriculare**

*Tahicardia sinusală* poate apărea secundar insuficienței cardiace, hipoxemiei, febrei, pericarditei, hipovolemiei, unor medicamente administrate. Dacă nu se identifică nicio cauză, este indicată administrarea unui agent beta-blocant pentru a reduce cererea de oxigen. Alte *aritmiile supraventriculare* (tahicardia supraventriculară paroxistică, flutterul și fibrilația atrială) sunt adeseori secundare insuficienței cardiace. În cazul unui pacient instabil hemodinamic, se efectuează cardioversia electrică. În absența insuficienței cardiace acute, se administrează beta-blocante, verapamil sau diltiazem (Cap. 132).

**Bradiaritmiile și blocul atrioventricular**

(Vezi Cap. 131). În *IM inferior*, blocul AV este de obicei asociat creșterii tonusului vagal sau ischemiei discrete nodale AV. În cazul hemodinamicii compromise (ICC, hipotensiune arterială, instalarea unei aritmii ventriculare), se administrează atropină 0,5 mg i.v. la 5 minute (până la maxim 2 mg). Dacă nu este eficientă, se utilizează temporar un pacemaker extern sau transvenos. Isoproterenolul nu trebuie administrat. În *IM anterior*, blocul este de obicei cauzat de necroza tisulară extinsă. Pentru: (1) blocul cardiac complet; (2) blocul AV de gradul doi Mobitz II (Cap. 131); (3) bloc bifascicular recent instalat (BRS, BRD + hemibloc anterior stâng, BRD + hemibloc posterior stâng); (4) orice bradiaritmie asociată cu hipotensiune arterială sau ICC, se poate lua în considerare stimularea electrică temporară a cordului (pacemaker extern sau transvenos).

**Insuficiență cardiacă**

ICC poate fi rezultatul disfuncției sistolice al creșterii rigidității VS în diastolă și/sau al complicațiilor mecanice acute.

**Simptome** Dispnee, ortopnee, tahicardie.

**Examinare fizică** Jugulare turgescente, galop S<sub>3</sub> și S<sub>4</sub>, raluri pulmonare; suflu sistolic dacă există insuficiență mitrală acută sau defect septal ventricular.

**TRATAMENT**

**Insuficiență cardiacă (vezi Cap. 14 și 133)**

Tratamentul inițial include diuretice (se începe cu furosemid 10-20 mg i.v.); O<sub>2</sub> și vasodilatatoare, în special nitrați [p.o., local sau i.v. (Cap. 133)], cu excepția pacienților hipotensivi (presiune sistolică < 100 mmHg); administrarea digitală la pacienții cu IM acut nu aduce beneficii spectaculoase, în afară de cazurile în care este prezentă aritmia supraventriculară. Tratamentul diuretic, vasodilatator și inotropic (Tabelul 128-1) poate fi urmărit prin monitorizare

TABELUL 128-1 TRATAMENTUL VASODILATATOR ȘI INOTROPIC I.V. ÎN IM ACUT

Medicament	Doză medie uzuală	Comentarii
Nitroglicerină	5-100 µg/minut	Îmbunătățește fluxul coronarian la miocardul ischemic
Nitroprusiat	0,5-10 (µg/kg)/minut	Vasodilatator mai puternic, dar influențează mai puțin fluxul coronarian decât nitroglicerina.  Dacă tratamentul durează peste 24 de ore sau în caz de insuficiență renală, se verifică intoxicația cu tiocianat (vedere încețoșată, tinitus, delir)
Dobutamină	2-20 (µg/kg)/minut	↑ Debitul cardiac, ↓ PCW, dar nu crește presiunea arterială
Dopamină	2-20 (µg/kg)/minut	Este mai eficientă ca dobutamina la pacientul hipotensiv. Efectele hemodinamice depind de doză: (µg/kg)/minut <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 5 ↑ fluxul sangvin renal</li> <li>2,5-10: inotrop pozitiv</li> <li>&gt; 10: vasospasm</li> </ul>
Milrinonă	50 µg/kg în 10 minute, apoi 0,375-0,75 (µg/kg)/minut	Pot apărea aritmii ventriculare

hemodinamică invazivă (cateter Swan-Ganz în artera pulmonară, linie arterială) în special la pacienții hipotensivi (Tabelul 128-2; Fig. 128-3). În IM acut, presiunea capilară pulmonară optimă (PCW) este 15-20 mmHg; în absența hipotensiunii arteriale, PCW > 20 mmHg se tratează cu diuretice și vasodilatatoare [nitroglicerină i.v. (se începe cu 10 µg/min) sau nitroprusiat (se începe cu 0,5 µg/kg/minut)] până la optimizarea presiunii sistolice, a PCW și a rezistenței vasculare sistemice (SVR).

$$SVR = \frac{(\text{presiunea arterială medie} - \text{presiunea medie a AD}) \times 80}{\text{debitul cardiac}}$$

SVR normală = 900-1350 dyne•s/cm<sup>5</sup>. Dacă PCW > 20 mmHg și pacientul este hipotensiv (Tabelul 128-2 și Fig. 128-3), acesta trebuie evaluat pentru defect septal ventricular sau insuficiență mitrală acută, și se administrează dobutamină [se începe cu 1-2 (µg/kg)/minut] până la maxim 10 (µg/kg)/minut; sunt contraindicate medicamentele care induc tahicardia sau ectopia ventriculară.

După stabilizarea cu terapie vasodilatatoare parenterală, tratamentul continuă cu un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei (Cap. 133). Se poate adăuga un antagonist aldosteronic, pe termen lung (spironolactonă 25-50 mg/zi sau eplerenone 25-50 mg/zi) la IECA, dacă FE a VS ≤ 40% sau este prezentă insuficiența cardiacă simptomatică sau diabetul zaharat – nu se utilizează dacă sunt prezente insuficiența renală sau hipokaliemia.



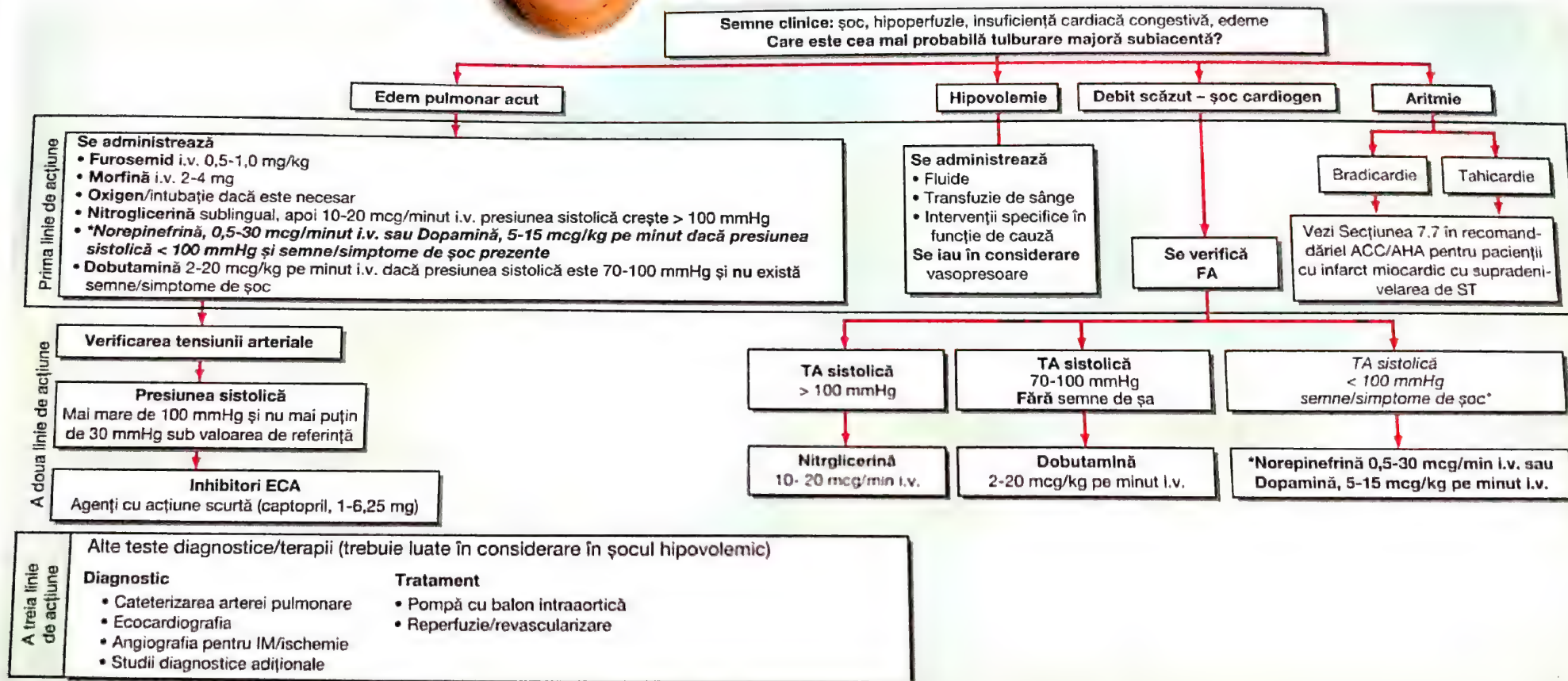
**TABELUL 128-2** Complicațiile hemodinamice ale IM acut

Afecțiune	Index cardiac (L/min)/m <sup>2</sup>	PCW, mmHg	Presiune sistolică mmHg	Tratament
Necomplicat	> 2,5	≤ 18	> 100	—
Hipovolemie	<2,5	<15	<100	Bolus succesiv de soluție salină normală  În caz de IM inferior, se ia în considerare infarctul VD (în special dacă presiunea în AD > 10)
Supraîncărcare de volum	>2,5	>20	>100	Diuretice (de ex., furosemid 10-20 mg i.v.) Nitroglicerină topic sau i.v. (Tabelul 128-1)
Insuficiență VS	<2,5	>20	>100	Diuretic (de ex., furosemid 10-20 mg i.v.)  Nitroglicerină i.v. (sau, în caz de hipertensiune, nitroprusiat i.v.)
Insuficiență VS gravă	<2,5	>20	<100	Dacă TA ≥ 90: dobutamină i.v. ± nitroglicerină i.v. sau nitroprusiat de sodiu Dacă TA < 90: dopamină i.v.  Dacă este însoțită de edeme pulmonare: se forțează diureza cu furosemid i.v.; poate fi limitată de hipotensiune.  Dacă apare un suflu sistolic nou, se ia în considerare apariția unei insuficiențe mitrale sau defect septal ventricular
Șoc cardiogen	<2,2	>20	<90 cu oligurie și stare de confuzie	Dopamină i.v. Pompă intraaortică cu balon Reperfuzie cu PCI sau CABG poate salva viața pacientului

**Abrevieri:** CABG, bypass coronarian; VS, ventricul stâng; PCI, intervenție coronariană percutanată; PCW, presiune capilară pulmonară, AD, atriu drept, VD, ventricul drept.

### Șocul cardiogen

(Vezi Cap. 12). Insuficiență VS gravă cu hipotensiune arterială (presiune sistolică < 90 mmHg) și PCW crescută (> 20 mmHg), însoțită de oligurie (< 20 mL/oră) vasoconstricție periferică, stare de conștiență modificată și acidoză metabolică.



**FIGURA 128-3** Tratamentul de urgență al șocului cardiogen și al edemului pulmonar. ECA, enzima de conversie a angiotensinei; IM, infarct miocardic. [Modificat după Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: The era of reperfusion: Section 1: Acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 102:1172, 2000.]



**TRATAMENT Șocul cardiogen (Fig. 128-3)**

Cateterizarea cu cateter Swan-Ganz și monitorizarea intraarterială a presiunii nu sunt întotdeauna esențiale, dar pot fi utile; scopul este o PCW medie de 18-20 mmHg, cu ajustarea volumului (diuretice sau perfuzii) dacă este necesar. Pentru a menține presiunea arterială sistolică > 90 mmHg și a reduce PCW se administrează vasopresoare [de exemplu, dopamină (Tabel 128-1)] și/sau contrapulsăție cu balon intraaortic. Se administrează O<sub>2</sub> în concentrație crescută, pe mască; când se asociază și edemul pulmonar, se ia în considerare presiunea pozitivă bilaterală sau intubație și ventilație mecanică. Complicațiile mecanice acute (vezi mai jos) trebuie diagnosticate și tratate prompt.

Dacă șocul cardiogen apare în primele 36 de ore după STEMI acut, reperfuzia cu PCI sau bypass de arteră coronariană (CABG) îmbunătățesc marcat funcția VS.

**Hipotensiunea arterială**

Poate fi și consecința *IM ventricular drept*, care trebuie suspiciat în IM inferior sau posterior, dacă apar vene jugulare turgescente și creșterea presiunilor cardiace drepte (ralurile sunt absente în mod obișnuit, iar PCW poate fi normală); în derivațiile drepte ale ECG-ului apare supradenivelare de ST, iar ecocardiografia confirmă diagnosticul. Tratamentul constă în administrarea de lichide i.v.. Cauzele necardiace ale hipotensiunii arteriale ar putea fi: hipovolemia, aritmia acută sau septicemia.

**Complicațiile mecanice acute**

Ruptura de sept ventricular și insuficiența mitrală acută, cauzată de ischemia/infarctul musculaturii papilare, apărute în primele 7 zile după un IM, se caracterizează prin debutul brusc al ICC și al unui suflu sistolic. Ecocardiografia și examenul Doppler confirmă prezența acestor complicații. Traseul PCW poate evidenția unde v largi, dar creșterea concentrației de oxigen (*oxygen step-up*), pe măsură ce cateterul avansează din atriul drept în ventriculul drept, sugerează ruptura de sept.

Terapia medicamentoasă de urgență include vasodilatatoare (nitroprusiat i.v.: se începe cu 10 μg/min și se crește până la obținerea unei presiuni sistolice de aproximativ 100 mmHg); pompa cu balon intraaortică poate fi necesară pentru a menține debitul cardiac. Corectarea mecanică reprezintă tratamentul definitiv. Ruptura acută a peretelui liber ventricular se manifestă prin pierderea bruscă a pulsului, a tensiunii arteriale și a stării de conștiență, deși pe ECG ritmul este intact (activitate electrică fără puls); intervenția chirurgicală de urgență este crucială, iar mortalitatea este crescută.

**Pericardita**

Se caracterizează prin durere *pleuritică, pozițională* și frecătură pericardică (Cap. 125); aritmiile cardiace sunt frecvente; este necesar diagnosticul diferențial cu angina pectorală recurentă. Adeseori, răspunde la aspirină, 650 mg p.o. de 4/zi. Dacă se suspectează pericardita, trebuie să se administreze anticoagulante pentru a evita evoluția spre tamponada cardiacă.

**Anevrismul ventricular**

Expansiunea locală a peretelui ventricular din cauza miocardului infarctizat. *Anevrismele adevărate* sunt alcătuite din țesut cicatricial și nu se asociază

cu ruperea cordului. Complicațiile includ ICC, aritmii ventriculare și embolie arterială. Aneurismele sunt detectate ușor la ecografie sau ventriculografie stângă. Prezența trombușilor în interiorul anevrismului sau a unui segment anevrismal de mari dimensiuni, din cauza unui IM anterior, impune administrarea de anticoagulate orale (warfarină) timp de 3-6 luni.

*Pseudoanevrismul* este o formă de ruptură cardiacă dintr-o regiune a pericardului, împreună cu un tromb care se organizează local, păstrând comunicarea cu cavitatea ventriculară stângă; pentru a preveni ruperea spontană se recomandă corectarea chirurgicală.

### Angina pectorală recurentă

Se asociază adeseori cu modificările tranzitorii ale undei ST-T; semnalizează un risc crescut de reinfarctizare; dacă apare imediat post-IM, se efectuează arteriografie coronariană pentru a identifica pacienții care necesită PCI sau CABG.

### ■ PROFILAXIA SECUNDARĂ

Pacienții la care nu s-a realizat angiografia și PCI trebuie să efectueze testul de efort la intensitate submaximală înainte sau imediat după externare. Un test pozitiv (angină care apare la efort relativ scăzut, defect extins reversibil cu fracție de ejeție a ventriculului stâng scăzută) impune realizarea cateterizării cardiace pentru a evalua riscul pentru IM recurent. *Beta-blocantele* (de exemplu, metoprolol, 25-200 mg pe zi) trebuie prescrise de rutină cel puțin 2 ani după un IM, dacă nu există contraindicații (astm bronșic, ICC, bradicardie, diabet zaharat). Se continuă tratamentul cu agenți antiplachetari (de exemplu, aspirină 81-325 mg zilnic, clopidogrel 75 mg zilnic) pentru a reduce riscul de reinfarct. Dacă  $VSEF \leq 40\%$ , ar trebui administrați pe termen nedeterminat un inhibitor ECA (de exemplu, captopril 6,25 mg p.o. x 3/zi, până la o doză țintă de 50 mg p.o. x 3/zi) sau un blocant al receptorilor de angiotensină (dacă inhibitorii ECA nu sunt tolerați). Se poate asocia și un antagonsit al aldosteronului (vezi mai sus „Insuficiența cardiacă”).

Pacientul trebuie educat în legătură cu modificarea factorilor de risc cardiac [stoparea fumatului, controlul hipertensiunii arteriale, al diabetului zaharat și al nivelului lipidelor serice (atorvastatin 80 mg/zi în perioada imediat post-IM – vezi [Cap. 189](#))] și efectuarea gradată a efortului fizic.

Pentru mai multe informații, vezi Antman E. M., Loscalzo J.: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, cap. 245, p. 2021; și Hochman J. S., Ingbar D. H.: Cardiogenic Shock and Pulmonary Edema, cap. 272, p. 2232, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 129

### Angina pectorală instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelarea segmentului ST

Angina instabilă (UA) și IM fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) sunt sindroame coronariene acute cu mecanisme, prezentare clinică și strategii de tratament similare.

#### Prezentare clinică

UA include: (1) angină pectorală severă; (2) angină care apare în repaus sau la eforturi minime, și (3) angină cronică ce devine, progresiv, mai severă, mai prelungită și cu episoade mai frecvente. Diagnosticul NSTEMI se stabilește la pacienții cu manifestări clinice de UA care prezintă semne de necroză miocardică (de exemplu, creșterea nivelului biomarkerilor cardiaci). Unii pacienții cu NSTEMI prezintă simptome identice cu STEMI – diagnosticul diferențial se bazează pe ECG (Cap. 128).

#### Examinare fizică

Poate fi normală sau poate include: diaforeză, tegumente palide și reci, tahicardie,  $S_4$ , raluri bazale; dacă există mari zone cu ischemie  $S_3$  prezent, hipotensiune arterială.

#### Electrocardiograma

Cel mai frecvent se constată supradenivelarea segmentului ST și/sau inversia undei T; spre deosebire de STEMI, nu apare unda Q.

#### Biomarkerii cardiaci

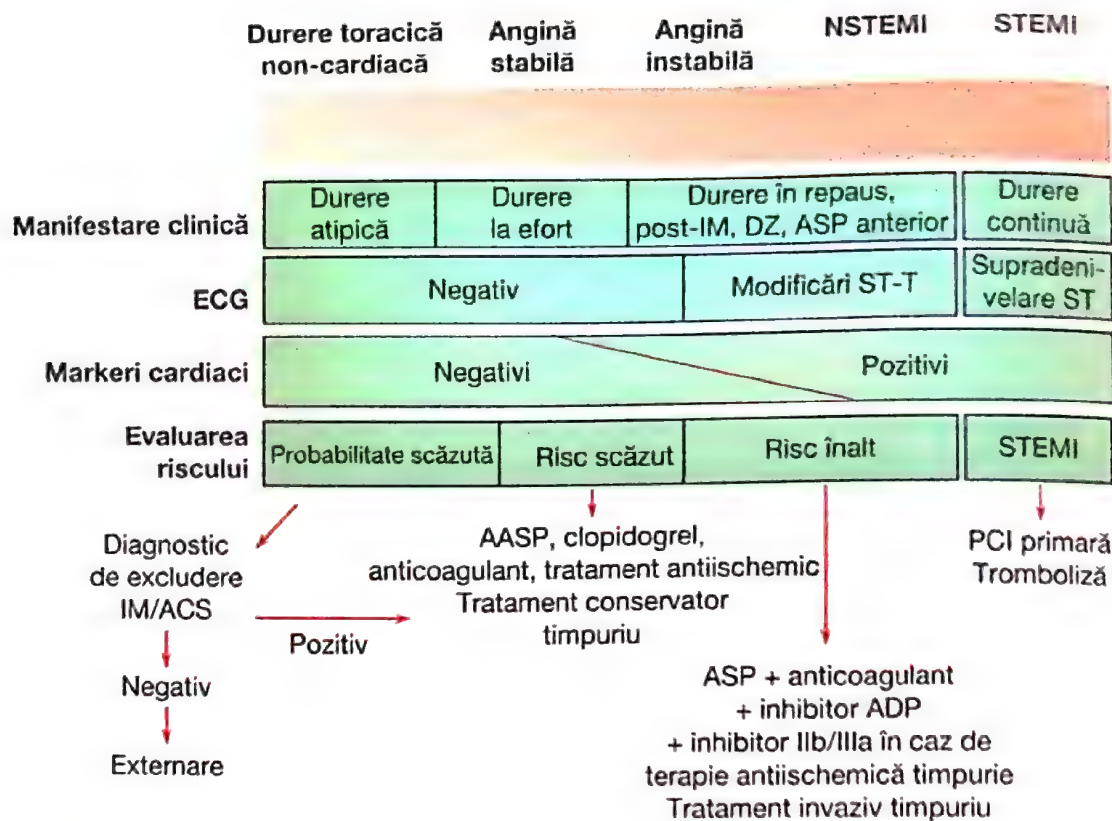
În NSTEMI crește nivelul CK-MB și/sau al troponinelor cardiace specifice (un marker de necroză miocardică cu sensibilitate mult mai mare). Creșteri minore ale nivelului troponinei pot apărea și la pacienții cu ICC, miocardită sau embolie pulmonară.

#### TRATAMENT

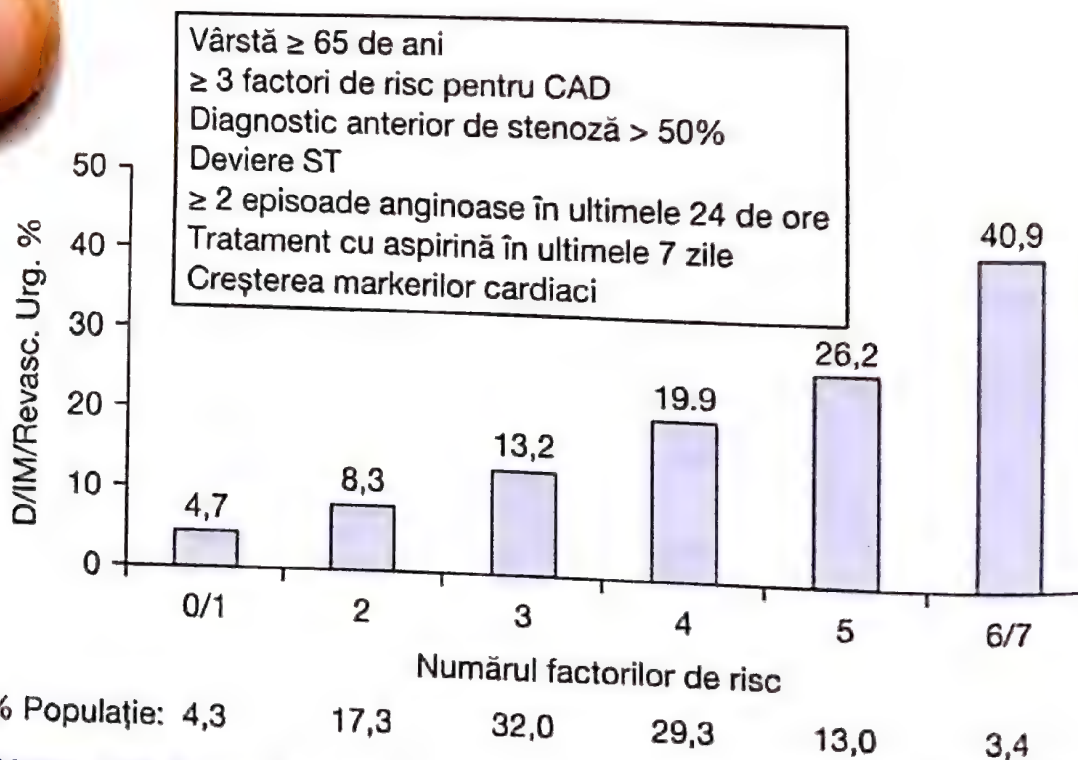
#### Angina pectorală instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelarea segmentului ST

Primul pas constă în evaluarea riscului de boală coronariană (CAD) și sindrom coronarian acut (Fig. 129-1) și identificarea pacienților cu risc crescut (Fig. 129-2). Pacienții cu risc scăzut de ischemie activă sunt inițial monitorizați prin efectuarea de ECG seriate și dozarea biomarkerilor cardiaci, și pentru disconfort toracic recurent; dacă aceste teste sunt negative, următoarea manevră este testul de efort (sau angiografia-CT dacă probabilitatea de CAD este scăzută) pentru monitorizare ulterioară.

Tratamentul pentru UA/NSTEMI este direcționat (1) împotriva trombușilor intracoronarieni și (2) pentru a restabili echilibrul dintre aportul și necesarul de oxigen al miocardului. La pacienții cu risc înalt (Fig. 129-2) beneficiul este mai mare dacă se implementează o strategie terapeutică agresivă.



**FIGURA 129-1** Algoritm pentru stratificarea riscului și tratament la pacienții cu suspiciune de boală coronariană. ACS, sindrom coronarian acut; ASP, aspirină, DZ, diabet zaharat; ECG, electrocardiogramă; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. [Adaptat după C. P. Cannon, E. Braunwald, în *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8<sup>th</sup> ed., P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2008]



**FIGURA 129-2** Scorul de risc TIMI pentru UA/NSTEMI, o modalitate de identificare a pacienților cu risc crescut de deces, infarct miocardic sau cu indicație pentru revascularizație de urgență în primele 14 zile de la prezentare. (Adaptat după E. Antman și colab: JAMA 284: 835, 2000.)



**TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC**

- Aspirină (inițial 325 mg, apoi 75-325 mg/zi).
- Antagoniști ai receptorilor plachetari ADP: Clopidogrel (300-600 mg p.o. doză de încărcare, apoi 75 mg/zi) cu excepția cazurilor cu risc crescut de sângerare sau dacă există posibilitatea efectuării imediate a CABG (bypass de arteră coronariană); alternativele includ: ticagrelor [180 mg p.o., apoi 90 mg p.o. x 2/zi (doza cronică de aspirină nu trebuie să depășească 100 mg/zi)] sau parsugrel (60 mg p.o., apoi 10 mg/zi) dacă se va efectua PCI.
- Anticoagulant: heparină nefracționată (UFH) [60 U/kg apoi 12 (U/kg)/h (maxim 1000 U/h)] pentru a obține aPTT 1,5-2,5 x control, sau o heparină cu greutate moleculară mică (de exemplu, enoxaparină 1 mg/kg s.c. la 12 ore), care este superioară UFH în ceea ce privește reducerea evenimentelor cardiace recurente. Alternativele includ: (1) fondaparinux, un inhibitor al factorului Xa (2,5 mg s.c./zi), la care riscul de sângerare este mai mic, sau (2) bivalirudina, un inhibitor direct al trombinei [0,1 mg/kg, apoi 0,25 (mg/kg)/h], care se asociază cu risc mai mic de sângerare decât combinația dintre heparină și un inhibitor GP IIb/IIIa la pacienții care vor fi cateterizați.
- La pacienții cu risc înalt, care vor fi tratați prin PCI, se ia în considerare un antagonist GP IIb/IIIa administrat i.v. [de exemplu, tirofiban, 0,4 (μg/kg)/min timp de 30 de minute, apoi 0,1 (μg/kg)/min timp de 48-96 de ore; sau eptifibatidă, 180 (μg/kg bolus, apoi perfuzie 2,0 (μg/kg)/min timp de 72-96 ore].

**TRATAMENT ANTIISCHEMIC**

- Nitroglicerina 0,3-0,6 mg sublingual sau sub formă de spray bucal. Când, după administrarea a 3 doze la intervale de 5 minute, durerea toracică persistă, se recomandă tratament cu nitroglicerina intravenos (5-10 μg/min apoi se crește la 10 la μg/min la fiecare 3-5 minute până la ameliorarea simptomelor sau la scăderea presiunii arteriale sistolice < 100 mmHg). Nu se administrează nitrați la pacienții care au fost tratați cu inhibitori de 5-fosfodiesterază pentru disfuncție erectilă (de exemplu, tratament în ultimele 24 de ore cu sildenafil sau în ultimele 48 de ore cu tadalafil).
- Beta-blocantele (de exemplu, metoprolol 25-50 mg p.o. la 6 ore), pentru a obține o frecvență cardiacă de 50-60 bătăi/minut. La pacienții cu contraindicații pentru beta-blocante (de exemplu, bronhospasm), se poate lua în considerare administrarea de verapamil sau diltiazem (tabelul 126-1).

**RECOMANDĂRI SUPLIMENTARE**

- Pacientul este internat într-o unitate coronariană cu monitorizare ECG continuă, inițial cu repaus la pat.
- Se administrează sulfat de morfină 2-5 mg i.v. la intervale de 5-30 de minute pentru durerea toracică refractară la alte tratamente.
- Se mai poate administra inhibitor HMG-CoA alreductazei (inițial în doze crescute, de exemplu, atorvastatin 80 mg/zi) și inhibitori ECA (Cap. 128).

**STRATEGII INVAZIVE VERSUS TRATAMENT CONSERVATOR** La pacienții cu risc înalt (Tabelul 129-1), beneficiul este mai mare dacă se implementează precoce o strategie terapeutică invazivă (arteriografie coronariană) în primele 48 de ore de la internare, urmată de intervenție percutanată sau CABG). La pacienții cu risc scăzut, se efectuează arteriografie coronariană dacă ischemia miocardică reapare spontan (angină pectorală sau modificări ale segmentului ST care apar în repaus sau la efort minim) sau la testul de stres.

**TABELUL 129-1** SITUAȚII ÎN CARE FOLOSIREA STRATEGIEI INVAZIVE ARE INDICAȚIE TERAPEUTICĂ DE CLASĂ I

Angină recurentă/ischemie în repaus sau la un nivel scăzut de activitate în pofida tratamentului antiischemic  
 Creșterea TnI sau TnT  
 Subdenivelare nou apărută a segmentului ST  
 Angină/ischemie recurentă cu simptome de ICC sau agravarea insuficienței mitrale  
 Test de stres pozitiv  
 LVEF < 0,40  
 Instabilitate hemodinamică sau hipotensiune arterială  
 Tahicardie ventriculară susținută  
 PCI efectuată în urmă cu 6 luni sau antecedente de CABG  
 Scor de risc înalt

**Abrevieri:** CABG, grefon de bypass coronarian; LVEF, fracție de ejeție ventriculară stângă; PCI, intervenție coronariană percutanată; TnI, troponină I; TnT, troponină T.

**Sursă:** adaptat după Anderson J. L. și colab.: J Am Coll Cardiol 50:e1, 2007.

#### TRATAMENT PE TERMEN LUNG

- Importanță majoră au: renunțarea la fumat, atingerea unei greutate corporale optime, respectarea unei diete sărace în grăsimi trans și saturate și a unui program zilnic de activitate fizică; pacientul poate fi încurajat în respectarea acestor principii prin programe de reabilitare cardiacă.
- Continuarea administrării pe termen lung de: aspirină, clopidogrel (sau prasugrel ori ticagrelor), beta-blocante, statine și inhibitori ECA sau blo-cante ale receptorilor angiotensinei (în special la pacienții hipertensivi sau diabetici, sau la care fracția de ejeție este scăzută).

Pentru mai multe informații, vezi Cannon C. P., Braunwald E.: Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, Cap. 244, p. 2015, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 130

### Angina pectorală cronică stabilă

#### ■ ANGINA PECTORALĂ

Angina pectorală, cea mai frecventă manifestare clinică a bolii coronariene (CAD), se caracterizează printr-un dezechilibru între cererea și aportul miocardic de oxigen, cauza cea mai frecventă fiind obstrucția aterosclerotică a arterelor coronariene. Alte afecțiuni majore care perturbă acest echilibru și determină angina sunt: boala valvulară aortică (Cap. 123), cardiomiopatia hipertrofică (Cap. 124) și spasmul coronarian (vezi mai jos).



## Simptome

Episoadele de angină se asociază în mod tipic cu efortul fizic sau cu emoții; sunt ameliorate de oprirea activității sau de nitroglicerină (**Cap. 37**). Factorii de risc majori sunt: fumatul, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia ( $LDL\uparrow$ ;  $HDL\downarrow$ ), diabetul zaharat, obezitatea și antecedente heredo-colaterale de CAD înainte de vârsta de 55 de ani.

## Examinarea fizică

Adeseori este normală; suflurile arteriale și modificările vasculare retiniene sugerează boala aterosclerotică generalizată; zgomotul 4 cardiac apare frecvent. Examinarea în timpul crizei anginoase poate evidenția: apariția zgomotelor cardiace 3 sau 4, diaforeza, raluri pulmonare și un suflu tranzitor de insuficiență mitrală din cauza ischemiei mușchiului papilar.

## Electrocardiograma

Poate fi normală în perioada asimptomatică sau poate prezenta semnele unui infarct miocardic vechi (**Cap. 120**). În timpul crizei anginoase apar în mod tipic modificări ale segmentului ST și ale undei T (subdenivelarea segmentului ST poate demonstra un infarct acut sau un spasm coronarian tranzitoriu). Aritmiile ventriculare se asociază frecvent cu ischemia acută.

## Testul de stres

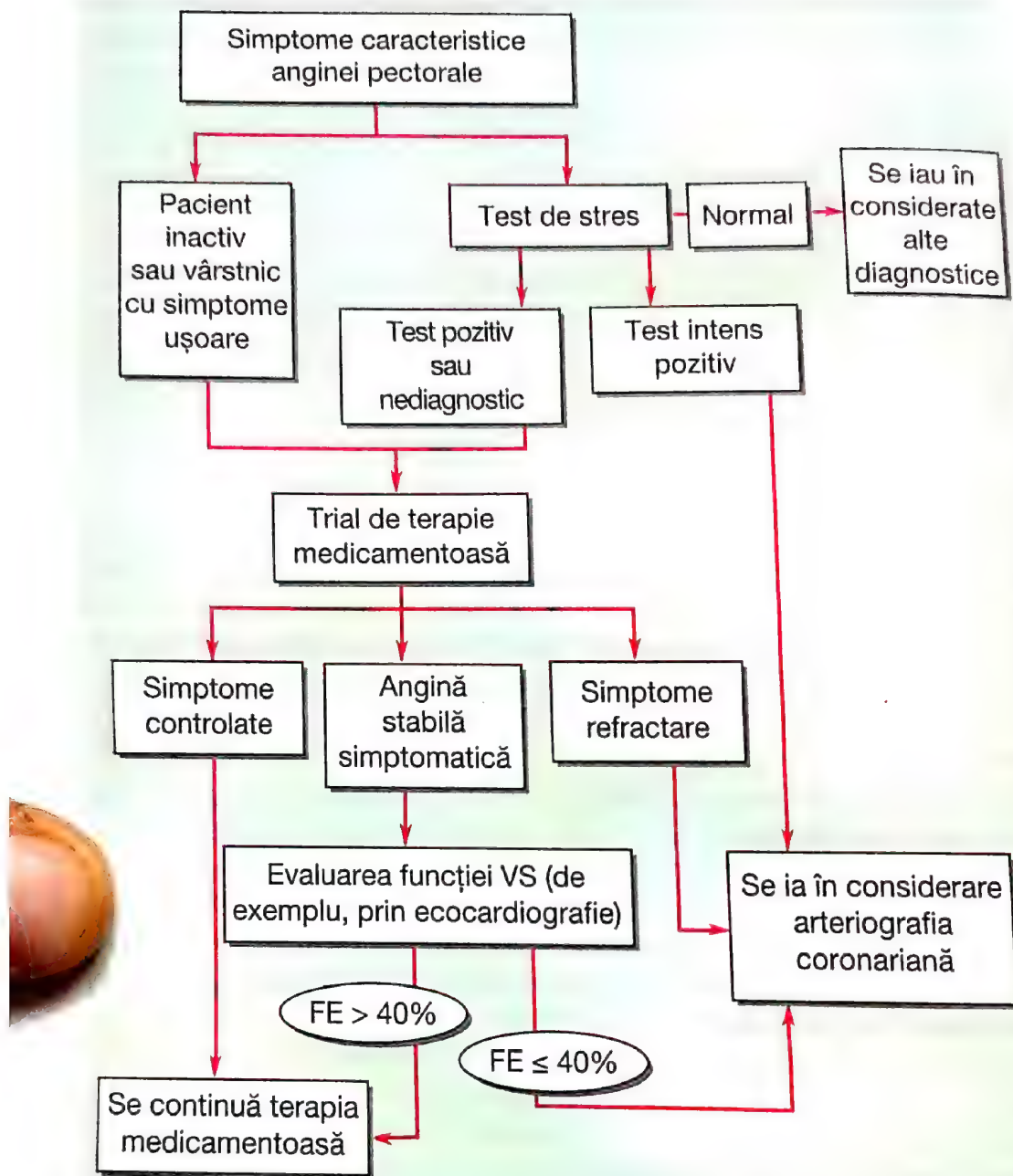
Este util în diagnosticarea CAD (**Fig. 130-1**). De obicei se efectuează pe un covor rulant sau o bicicletă fixă, până la atingerea frecvenței cardiace țintă sau până la apariția simptomelor (disconfort toracic, amețeală, hipotensiune arterială, dispnee severă, tahicardie ventriculară) sau la apariția de modificări diagnostice ale segmentului ST. Informațiile utile sunt: durata efortului; frecvența cardiacă maximă și presiunea arterială; profunzimea, morfologia și persistența subdenivelării segmentului ST și la ce nivel al efortului apar durerea toracică, hipotensiunea arterială sau aritmia ventriculară. Evaluarea imagistică cu radionuclizi, ecocardiografia sau rezonanța magnetică cresc sensibilitatea și specificitatea și sunt în mod particular utile când modificările ECG nu permit interpretarea testului. **Notă:** testul de stres nu se efectuează la pacienții cu IM acut, angină pectorală instabilă sau stenoză aortică severă. Dacă pacientul nu poate depune efort fizic se efectuează un test de stres farmacologic prin administrarea intravenoasă de dipiridamol (sau adenozină) sau dobutamină, împreună cu examinarea imagistică cu radionuclizi sau ecocardiografie (**Tabelul 130-1**). La pacienții cu BRS se efectuează testare cu dipiridamol sau adenozină asociată cu examinarea imagistică cu radionuclizi, cu specificitate mult mai mare pentru diagnosticarea CAD.

Utilitatea detectării depozitelor coronariene de calciu (prin CT cu electroni sau CT cu detectare multiplă) în diagnosticul CAD nu a fost încă definită.

Unii pacienți nu prezintă disconfort toracic în timpul episoadelor ischemice la efort („ischemie silențioasă”), dar afecțiunea este identificată prin modificările tranzitorii ale segmentului ST și ale undei T în timpul stresului (vezi mai jos).

## Arteriografia coronariană

Este testul definitoriu pentru evaluarea severității CAD; indicațiile principale sunt: (1) angină refractară la tratamentul medicamentos, (2) test de stres pozitiv (subdenivelare de segment ST  $\geq 2$  mm, apariția ischemiei la efort scăzut sau apariția tahicardiei ventriculare sau a hipotensiunii arteriale la efort), sugestiv pentru afectarea arterei coronare stângi principale, sau boala care implică trei



**FIGURA 130-1** Rolul testului de stres în managementul CAD; FE, fracție de ejeecție ventriculară stângă. [Adaptat după L. S. Lilly, în *Textbook of Primary Care Medicine*, 3<sup>rd</sup> ed., J. Nobel (ed.) St. Louis, Mosby, 2001, p. 552]

artere, (3) angină recurentă sau test de stres pozitiv după IM, (4) pentru evaluarea spasmului coronarian și (5) pentru evaluarea pacienților cu disconfort toracic sugestiv la care testul de stres neinvaziv a fost nedagnostic.

Rolul tehnicilor imagistice coronariene neinvazive CCT- sau RMN-angiografia) nu este încă bine definit.

## TRATAMENT Angina pectorală cronică stabilă

### GENERAL

- Identificarea și tratamentul factorilor de risc: renunțarea definitivă la fumat; tratamentul diabetului zaharat, al hipertensiunii arteriale și al tulburărilor lipidelor (Cap. 189); adoptarea unei diete cu conținut scăzut de acizi grași saturați și trans.



**TABELUL 130-1** Recomandări pentru testul de stres

Subgrupa	Studiu recomandat
Pacient apt să facă efort	
Dacă segmentul ST și unda T normale pe ECG	Test de efort standard (covor rulant, bicicletă sau ergometria brațului)
Dacă segmentul ST și unda T afectează interpretarea testului (de ex., HVS cu tensiune, digoxin)	Test de efort standard (ca mai sus) combinat cu: Scintigrafie de perfuzie (taliu-201, $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi) <i>sau</i> Ecocardiografie
Pacient incapabil să facă efort (indiferent de modificările ST-T)	Test de stres farmacologic (dobutamină, dipiridamol sau adenozină i.v.) combinat cu teste imagistice: Scintigrafie de perfuzie [taliu-201, $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi sau PET (rubidiu-82 sau N-13 amoniac)] <i>sau</i> Ecocardiografie <i>sau</i> RMN cardiac
BRS pe ECG	Adenozină (sau dipiridamol) $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi sau PET

- Corectarea factorilor care exacerbează angina: obezitatea morbidă, ICC, anemia, hipertirodismul.
- Explicarea problemei și liniștirea pacientului.

**TRATAMENTUL MEDICAMENTOS** Nitroglicerina sublingual (TNG 0,3-0,6 mg); se poate repeta la intervale de 5 minute; pacientul trebuie avertizat că poate prezenta cefalee sau amețeli și se recomandă utilizarea TNG înainte de orice activitate care îi provoacă disconfort toracic. Dacă durerea persistă mai mult de 10 minute după administrarea a 2-3 tablete de TNG, pacientul trebuie să meargă la cea mai apropiată unitate medicală pentru evaluarea unei posibile angine instabile sau a unui IM acut.

**TRATAMENTUL PE TERMEN LUNG** Se utilizează următoarele clase de medicamente, de obicei în combinație.

**Nitrații cu acțiune prelungită** Pot fi administrați pe mai multe căi (Tabelul 130-2); tratamentul se începe cu doza maximă eficientă și se respectă un interval de cel puțin 8 ore între administrări pentru a evita apariția toleranței și a efectelor secundare (cefalee, amețeli, tahicardie).

**Beta-blocante (vezi Tabelul 126-1)** Toate beta-blocantele au proprietăți antianginoase; beta-blocantele cu acțiune selectivă asupra receptorilor  $\beta_1$  sunt preferabile la pacienții cu obstrucție bronșică sau boală vasculară periferică. Dozajul trebuie astfel stabilit încât frecvența cardiacă să fie de 50-60 de bătăi/minut. **Contraindicațiile** beta-blocantelor includ: ICC, blocul AV, bronhospasmul, diabetul zaharat labil. Efectele secundare sunt: stare de oboseală, bronhospasm, insuficiență ventriculară stângă, impotență, depresie și accentuarea hipoglicemiei la diabetici.

**TABELUL 130-2 EXEMPLE DE NITRAȚI UTILIZAȚI FRECVENT**

Doză uzuală		Frecvență recomandată de administrare
<b>Nitrați cu acțiune de scurtă durată</b>		
TNG sublingual	0,3-0,6 mg	La nevoie
TNG sub formă de aerosoli	0,4 mg (o inhalație)	La nevoie
ISDN sublingual	2,5-10 mg	La nevoie
<b>Nitrați cu acțiune prelungită</b>		
<b>ISDN</b>		
oral	5-30 mg	De trei ori pe zi
cu eliberare susținută	40 mg	De două ori pe zi (prima doză A.M., a doua doză după 7 ore)
TNG unguent (2%)	0,5-2	De patru ori pe zi (cu interval liber de nitrați de 7-10 ore)
TNG – plasturi transdermici	0,1-0,6 mg/oră	Se aplică dimineața și se scot la culcare
<b>ISMO</b>		
oral	20-40 mg	De două ori pe zi (prima doză a.m., a doua doză după 7 ore)
cu acțiune susținută	30-240 mg	Zilnic

**Abrevieri:** TNG, nitroglicerină; ISDN, izosorbid dinitrat; ISMO, izosorbid mononitrat.

**Blocantele canalelor de calciu (vezi Tabelul 126-1)** Sunt utilizate în tratamentul anginei pectorale stabile și instabile, precum și a vasospasmului coronarian. Combinația cu alte medicamente antianginoase este benefică, dar verapamilul trebuie administrat cu atenție la pacienții care primesc beta-blocante (scade marcant frecvența cardiacă). Se recomandă folosirea de preparate cu eliberare susținută, nu a celor cu eliberare scurtă, deoarece acestea din urmă se asociază cu risc crescut de mortalitate.

**Ranolazina** Pentru pacienții care continuă să prezinte angină în ciuda administrării medicației standard descrise mai sus, se ia în considerare adăugarea de ranolazină (500-1000 mg p.o. x 2/zi), care reduce frecvența crizelor anginoase și îmbunătățește capacitatea de efort fără să afecteze frecvența cardiacă și tensiunea arterială. Ranolazina este contraindicată la pacienții cu disfuncție hepatică, cu boli sau medicamente care prelungesc intervalul QT<sub>c</sub> sau care primesc medicamente care inhibă metabolismul (de exemplu, ketoconazol, antibiotice macrolidice, inhibitori ai proteazei HIV, diltiazem sau verapamil).

**Aspirina** Tratamentul cu aspirină în doză de 75-325 mg/zi reduce incidența IM în angina pectorală cronică stabilă, după IM sau la bărbații adulți asimptomatici. Administrarea de aspirină ar trebui luată în considerare la toți pacienții cu CAD dacă aceștia nu prezintă contraindicații (sângerare GI sau alergie). Pentru persoanele care nu tolerează aspirina, se recomandă clopidogrel (75 mg/zi).



La pacienții cu CAD și fracție de ejeție a ventriculului stâng  $< 40\%$ , hipertensiune arterială, diabet zaharat sau boală renală cronică se recomandă adăugarea unui inhibitor ECA.

**REVASCULARIZAREA CORONARIANĂ MECANICĂ** Se utilizează în asocieră cu tratamentul medical și cu recomandările privind controlul factorilor de risc, nu în locul acestora.

**Intervenția coronariană percutanată (PCI)** Constă în dilatație cu balon, urmată în general de montarea unui stent intracoronarian. PCI se utilizează pentru tratamentul stenozelor coronare, precum și pentru stenozele produse la nivelul grefelor de bypass; este mai eficientă decât tratamentul medicamentos în ameliorarea anginei. Nu s-a demonstrat că reduce riscul de IM sau deces în angina pectorală stabilă cronică; nu se recomandă la pacienții asimptomatici sau care prezintă doar simptome ușoare. În cazul PCI, ameliorarea anginei se produce la 95% dintre cazuri; totuși, rata de stenoză recurentă apare la 30-45% dintre cazuri după dilatație cu balon, la aproximativ 20% dintre cazuri după montare de stent metalic, dar la  $< 10\%$  dintre cazuri după montare de stent farmacologic activ (DES). Tromboza de stent tardivă apare rar în cazul pacienților cu DES; riscul scade în cazul prelungirii tratamentului antiplachetar [aspirină indefinit și clopidogrel (sau alternând cu un antagonist al receptorilor ADP plachetari) pentru cel puțin 12 luni].

**Grefon de bypass coronarian (CABG)** Este indicat la pacienții cu angină pectorală refractară la tratamentul medicamentos sau la care în evoluție apare intoleranță la terapie (și când leziunile nu sunt tratabile prin PCI) sau cu CAD severă (de exemplu, afectarea trunchiului arterei coronare stângi sau boală trivasculară cu disfuncție VS). În cazul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 și CAD multivasculară, asocierea CABG cu terapie medicamentoasă oportună este superioară tratamentului medicamentos singur pentru prevenirea evenimentelor coronariene majore.

Avantajele relative ale PCI și CABG sunt enumerate în Tabelul 130-3.

**TABELUL 130-3 COMPARAȚIE ÎNTRE PROCEDURILE DE REVASCULARIZARE ÎN CAD MULTIVASCULARĂ**

Procedură	Avantaje	Dezavantaje
Revascularizare coronariană percutanată	Mai puțin invazivă Spitalizare redusă Costuri inițiale reduse Eficientă în ameliorarea simptomelor	Restenozarea impune repetarea procedurii Posibil revascularizare incompletă Se limitează la localizări anatomiche specifice
Grefon de bypass coronarian	Rată scăzută a recurenței anginei Revascularizare completă	Costisitoare Risc de repetare a procedurii din cauza restenozării grefonului Morbiditate și mortalitate înalte (chirurgie majoră)

**Sursă:** adaptat după D. P. Faxon, în G. A. Beller (ed.) *Chronic Ischemic Heart Disease*, în E. Braunwald, *Atlas of Heart Disease*, Philadelphia, Current Medicine, 1994

### ■ ANGINA VARIANTĂ PRINZMETAL (VASOSPASMUL CORONARIAN)

Este definită ca un spasm focal intermitent al unei artere coronare; se asociază adeseori cu o leziune aterosclerotică în apropierea locului spasmului. Disconfortul este mult mai sever și apare în mod tipic în repaus, însoțit de supradenivelare tranzitorie a segmentului ST. În timpul ischemiei induse de spasm pot apărea infarctul acut sau aritmii grave. Evaluarea include ECG pentru detectarea supradenivelării tranzitorii a segmentului ST în timpul durerii; diagnosticul este confirmat prin angiografie coronariană, folosind un factor de provocare (de exemplu, acetilcolină i.v.). Agenții terapeutici principali folosiți sunt nitrații cu acțiune prelungită și blocantele canalelor de calciu. Prognosticul este mai bun la pacienții cu artere coronare normale anatomic decât la cei cu leziuni obstructive severe.

Pentru mai multe informații, vezi Antman E. M., Selwyn A. P., Loscalzo J.: Ischemic Heart Disease, cap. 243, p. 1998, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 131

### Bradiaritmii

Cauzele cele mai frecvente ale bradiaritmiilor sunt: (1) imposibilitatea inițierii impulsului electric (disfuncția nodului sinoatrial) sau (2) afectarea conducerii electrice (de exemplu, blocul atrioventricular).

#### ■ DISFUNCȚIA NODULUI SINOATRIAL (SA)

Etiologia este fie *intrinsecă* [degenerativă, ischemică, inflamatorie, infiltrativă (de exemplu, amiloidoza de senilitate), mutații genetice rare ale genelor care codifică canalele de sodiu sau canalul prin care circulă curentul stimulator], fie *extrinsecă* [de exemplu, medicamente (beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, digoxin), disfuncție autonomă, hipotiroidism].

Simptomele sunt cauzate de *bradicardie* (oboseală, stare de slăbiciune, amețeli, sincopă) și/sau episoade de *tahicardie* asociată (de exemplu palpitații, angină pectorală) la pacienții cu sindromul de sinus bolnav (SSS).

#### Diagnostic

Se efectuează ECG pentru a evidenția bradicardia sinusală (ritm sinusă < 60 de bătăi/minut) sau incapacitatea frecvenței de a crește în condiții de efort, a pauzelor sinusale sau a blocului de ieșire. La pacienții cu SSS apar perioade de tahicardie (adică fibrilație/flutter atrial). Înregistrările ECG pe termen lung [metoda Holter pe 24 de ore sau monitor de evenimente care înregistrează continuu 30 de zile într-o buclă de memorie (*loop recorder*)] sunt utile pentru identificarea acestor anomalii. Testarea electrofiziologică invazivă este rareori necesară pentru a stabili diagnosticul.

#### TRATAMENT Disfuncția nodului sinoatrial

Tratamentul constă în excluderea sau tratarea cauzelor extrinseci, cum ar fi medicamentele sau hipotiroidia. Altfel, simptomele bradicardiei răspund la plasarea unui pacemaker permanent. În SSS, trebuie testate și fibrilația atrială sau flutterul atrial, așa cum este indicat în [Cap. 132](#).



**BLOCUL ATRIOVENTRICULAR (AV)**

Blocarea conducerii de la atri la ventricule poate fi structurală și permanentă sau reversibilă (de exemplu, autonomă, metabolică sau legată de medicamente) – vezi **Tabelul 131-1**.

**TABELUL 131-1** Etiologii ale blocului atrioventricular**Autonome**

Hipersensibilitate de sinus ca- rotidian	Vasovagal
---	-----------

**Metabolice/endocrine**

Hiperkaliemie	Hipotiroidie
Hipermagneziemie	Insuficiență suprarenaliană

**Farmacologice**

Beta-blocante	Adenozină
Blocante ale canalelor de cal- ciu	Antiarritmice (clasele I și III)
Digitală	Litiu

**Infecțioase**

Endocardită	Tuberculoză
Boala Lyme	Difterie
Boala Chagas	Toxoplasmoză
Sifilis	

**Ereditare/congenitale**

Boală cardiacă congenitală	Sindrom Kearns-Sayre (OMIM # 530 000)
LES matern	Distrofie miotonică

**Inflamatorii**

LES	MCTD
Artrită reumatoidă	Sclerodermie

**Infiltrative**

Amiloidoză	Hemocromatoză
Sarcoidoză	

**Neoplazice/traumatice**

Limfom	Radiație
Mezoteliom	Ablajie prin cateterizare
Melanom	

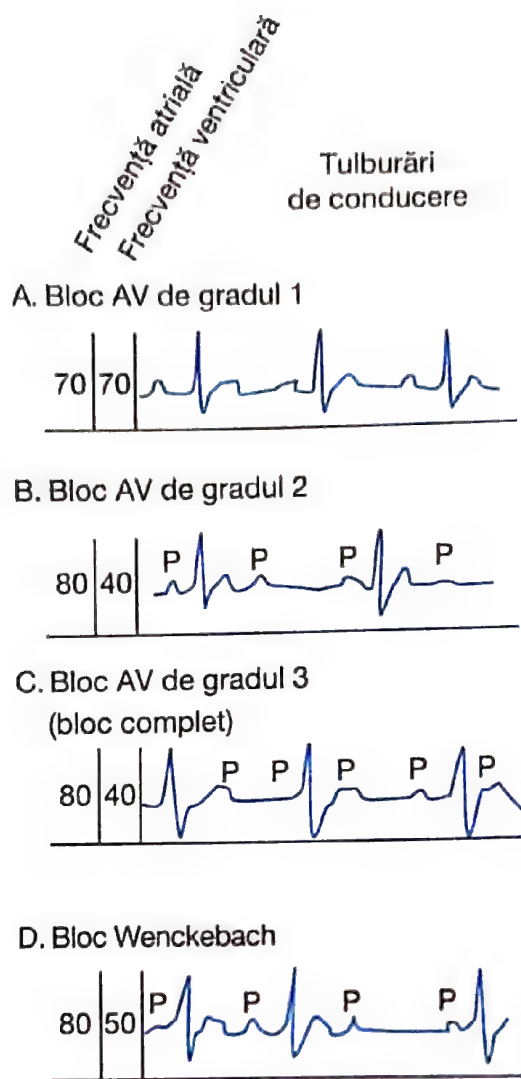
**Degenerative**

Boala Lev	Boala Lenègre
-----------	---------------

**Boală coronariană**

IM acut

**Abrevieri:** MCTD, boală mixtă de țesut conjunctiv; IM, infarct miocardic; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (bază de date); LES, lupus eritematos sistemic.



**FIGURA 131-1** Bradiaritmiile. (Adaptat după B. E. Sobel, E. Braunwald: HPIM-9, p. 1052.)

### Bloc de gradul 1 (vezi Fig. 131 1A)

Se caracterizează prin interval PR constant, prelungit ( $> 0,20$  secunde). Poate fi normal sau secundar creșterii tonusului vagal sau administrării unor medicamente (de exemplu, beta-blocante, diltiazem, verapamil, digoxin); de obicei, nu este necesar niciun tratament.

### Bloc de gradul 2 (vezi Fig. 131-1B)

#### Tip Mobitz I (Wenckebach)

Se caracterizează prin complexe QRS îngustate, alungirea progresivă a intervalului PR cu apariția unei pauze, apoi secvența se repetă (Fig. 131-1D). Apare în intoxicația medicamentoasă (digitală, beta-blocante), creșterea tonusului vagal, IM inferior. De obicei, este tranzitor, nefiind necesar tratament; dacă este simptomatic, se utilizează atropină (0,6 mg i.v., care se poate repeta de trei-patru ori) sau în pacemaker temporar.

#### Tip Mobitz II

Se caracterizează prin blocarea intermitentă a conducerii impulsului, fără modificări ale intervalului PR precedent, conducerea putând fi 2:1, 3:1 sau 4:1; de obicei, complexe QRS sunt largi. Apare în IM sau boală degenerativă a sistemului de conducere; are prognostic mai rezervat ca tipul Mobitz I – poate evolua brusc către bloc AV complet; se recomandă pacemaker permanent.



### Bloc de gradul 3 (bloc AV complet) (vezi Fig. 131-1C)

Se caracterizează prin blocarea completă a conducerii de la atriile la ventricule, atriile și ventriculele depolarizându-se independent. Apare în IM acut, intoxicația cu digitală sau boală degenerativă a sistemului de conducere. De obicei se recomandă montarea unui pacemaker permanent, cu excepția cazurilor de bloc AV reversibil (de exemplu, determinat de administrarea unor medicamente sau care apare doar tranzitoriu în IM, fără să se asocieze cu bloc de ramură).

Pentru mai multe informații, vezi Spragg D. D., Tomaselli G. F.: The Bradyarrhythmias, Cap. 232, p. 1867, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 132

### Tahiaritmiile

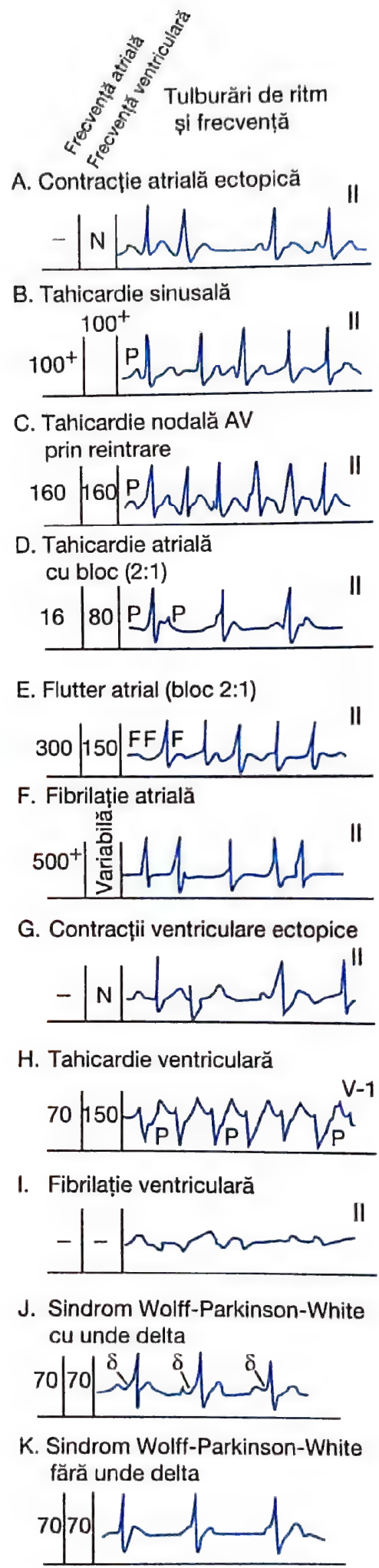
Tahiaritmiile pot apărea în prezența sau în absența unei boli cardiace structurale; primele sunt mai grave. Cauzele aritmiilor sunt: (1) ischemia miocardică, (2) insuficiența cardiacă, (3) hipoxemia, (4) hipercapnia, (5) hipotensiunea arterială, (6) tulburările electrolitice (de exemplu, hipokaliemia și/sau hipomagneziemia), (7) intoxicația medicamentoasă (digoxin, medicamente care prelungesc intervalul QT), (8) consumul de cofeină, (9) consumul de etanol.

#### Diagnostic

Se efectuează ECG pentru evidențierea modificărilor de ischemie (Cap. 120), a prelungirii sau a scurtării intervalului QT, a caracteristicilor pentru sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW) (vezi mai jos) sau a supradenivelării ST în derivațiile  $V_1$ - $V_3$  tipice pentru sindromul Brugada. Vezi Fig. 132-1 și Tabelul 132-1 pentru diagnosticul tahiaritmiilor; întotdeauna trebuie identificată activitatea atrială și relația dintre undele P și complexe QRS. Pentru a ajuta impunerea diagnosticului:

- se efectuează înregistrări ECG pentru derivația II, aVF sau  $V_1$ . Undele P pot deveni mai evidente prin dublarea intenționată a voltajului ECG.
- se pot plasa derivații ECG accesorii (de exemplu, derivații precordiale drepte) pentru a ajuta la identificarea undelor P. Se înregistrează ECG în timpul măsurii sinusului carotidian (Tabelul 132-1). **Notă:** nu se masează simultan ambele carotide.
- pentru simptomatologia intermitentă, se poate folosi monitorizarea Holter pe 24 de ore (dacă simptomele apar zilnic); în cazul pacienților cu simptome intermitente se poate utiliza un monitor de evenimente activat de pacient sau continuu timp de 2-4 săptămâni. La pacienții cu simptome severe, dar care apar rar, se poate folosi un monitor ECG cu buclă de memorie, implantabil. În scop diagnostic se poate efectua un test de efort standard pentru a provoca aritmia.

Tahiaritmiile cu complexe QRS largi pot reprezenta tahicardia ventriculară sau tahicardia supraventriculară cu conducere aberantă. Factorii care favorizează tahicardia ventriculară sunt (1) disociația AV, (2)  $QRS > 0,14$  secunde, (3) ax QRS deviat superior și la dreapta, (4) fără răspuns la stimularea sinusului carotidian, (5) morfologia complexelor QRS deosebită de BRD sau BRS tipic, dar similară celei a bătailor premature ventriculare anterioare (Tabelul 132-2).



**FIGURA 132-1** Tahiaritmii. (Adaptat după B. E. Sobel, E. Braunwald: *HPIM-9*, p. 1052.)



**TABELUL 132-1 CARACTERISTICI CLINICE ȘI ELECTROCARDIOGRAFICE ALE CELOR MAI FRECVENTE ARITMII**

Ritm	Complexe (Fig. 132-1)	Frecvență atrială	Caracteristici	Masajul sinusului carotidian	Factorii precipitanți	Tratament inițial
<b>Complexe QRS înguste</b>						
Complexe preamature atriale	A	—	Undă P anormală; QRS normal	—	Pot fi normale sau cauzate de anxietate, ICC, hipoxie, cofeină, tulburări electrolitice ( $K^+$ ↓, $Mg^{2+}$ ↓)	Îndepărtarea cauzei precipitante; dacă sunt simptomatice: beta-blocante
Tahicardie sinusală	B	100-160	Contur normal al undei P	Frecvența scade lent	Febră, anxietate, deshidratare, durere, ICC, hipertiroidie, BPOC	Îndepărtarea cauzei precipitante; dacă sunt simptomatice: beta-blocante
Tahicardie nodală AV (prin reintrare)	C	120-250	Undă P absentă sau retrogradă	Conversie bruscă la ritm sinus (sau fără efect)	Poate apărea la indivizii sănătoși	Manevre vagale; fără răspuns: adenosină, verapamil, beta-blocante, cardioversie (100-200 J). Pentru a preveni recurența: beta-blocante, verapamil, diltiazem, digoxin, antiaritmice clasa IC sau ablație pentru cateter
Tahicardie atrială	D	130-200	Conturul undei P este diferit de cel al undei P sinusale; poate apărea bloc AV; tahicardia automată debutează cu o perioadă „de încălzire” care durează 3-10 cicluri cardiace	Blocul AV poate ↑	Intoxicația digitalică, boli pulmonare; cicatrice după o intervenție chirurgicală cardiacă	În intoxicația digitalică: se oprește digoxinul, se corectează nivelul $[K^+]$ . În absența intoxicației digitalice: scăderea frecvenței cardiace cu beta-blocante, verapamil sau diltiazem; se poate încerca conversia la ritm sinus cu procainamidă sau amiodaronă i.v.; dacă nu reușește, se efectuează ablație pe cateter.

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 132-1** CARACTERISTICI CLINICE ȘI ELECTROCARDIOGRAFICE ALE CELOR MAI FRECVENTE ARITMII (CONTINUARE)

Ritm	Complexe (Fig. 132-1)	Frecvență atrială	Caracteristici	Masajul sinusului carotidian	Factorii precipitanți	Tratament inițial
Flutter atrial	E	260-300	Unde de flutter „în dinți de fierăstrău”; bloc 2:1; 4:1	Creșterea blocului AV cu ↓ frecvenței ventriculare	Boală mitrală, hipertensiune pul- monară, embolie pulmonară, pericardită, postintervenție chi- rurgicală cardiacă, hipertiroi- die, boală pulmonară obstructivă, EtOH, idiopatic	1. Reducerea frecvenței ventricu- lare: beta-blocante, verapamil, dil- tiazem sau digoxin.  2. Conversia la ritm sinus (după anticoagulare dacă este cronic) electrică (50-100 J pentru flutterul atrial, 100-200 J pentru fibrilația atrială) sau chimică cu ibutilid i.v. sau antiaritmice p.o. clasa IC, III sau IA <sup>a</sup> .  Flutterul atrial poate răspunde la stimulare atrială rapidă și cu frecvență înaltă pentru a preveni recurențele.
Fibrilație atrială	F	>350	Morfologie haotică a undeii P; QRS spațiat neregulat	Frecvență ventri- culară ↓		
Tahicardie atrială multifocală		100-150	Mai mult de 3 unde P cu morfologie di- ferită cu intervale PR care variază	Fără efect	Insuficiență respiratorie severă	Tratamentul bolii pulmonare subi- acente; pentru a scădea frecvența ventriculară se poate administra ve- rapamil; antiaritmicele din clasa IC sau amiodarona pot reduce epi- soadele



## Complex QRS lărgit

Contracții ventriculare premature	G	Pauză compensatorie completă între bătăile normale	Fără efect	CAD, IM, ICC, hipoxie, hipokaliemie, intoxicație digitalică, interval QT prelungit (congenital sau determinat farmacologic)	Nu este necesar tratamentul; dacă este necesar pentru supresia simptomelor, se administrează beta-blocante
Tahicardie ventriculară	H	Frecvența QRS 100-250; frecvență ușor neregulată	Fără efect		Dacă este instabilă: electroconversie/defibrilare ( $\geq 200$ J monofazic sau 100 J bifazic). În caz contrar: acut (i.v.): amiodaronă, lidocaină, procainamidă; tratament cronic: de obicei ICD. Pacienții fără boală cardiacă structurală (de ex., tahicardia ventriculară focală cu originea la nivelul tractului de ejecție) răspund la beta-blocante sau verapamil.
Ritm idioventricular accelerat (AIVR)		Debut și final progresive; frecvența QRS 40-120		IM acut, miocardită, folosirea cocainei	De obicei, fără tratament; dacă apar simptome, se utilizează atropină sau stimulare atrială
Fibrilație ventriculară	I	Doar activitate electrică haotică	Fără efect		Defibrilare imediată

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 132-1** CARACTERISTICI CLINICE ȘI ELECTROCARDIOGRAFICE ALE CELOR MAI FRECVENTE ARITMII (CONTINUARE)

Ritm	Complexe (Fig. 132-1)	Frecvență atrială	Caracteristici	Masajul sinusului carotidian	Factorii precipitanți	Tratament inițial
Torsada vârfurilor			Tahicardie ventriculară cu oscilații sinusoidale ale amplitudinii QRS	Fără efect	Interval QT prelungit (congenital sau determinat farmacologic)	Magneziu i.v. (1-2 g bolus); stimulare; izoproterenol pentru torsada dependentă de bradicardie (cu excepția cazurilor în care este prezentă CAD); lidocaină.  Medicamentele care prelungesc intervalul QT sunt contraindicate.
Tahicardii supraventriculare cu conducerea ventriculară aberantă			Undă P tipică pentru ritmul supraventricular; complexe QRS largi din cauza conducerii prin căi parțial refractare		Etiologiile ritmurilor supraventriculare respective sunt listate mai sus; fibrilația atrială cu complexe QRS rapide și largi poate fi cauzată de preexcitație (WPW)	Același tratament ca pentru ritmurile supraventriculare respective; dacă frecvența ventriculară este rapidă (> 200), tratamentul este la fel ca la WPW (vezi textul)

<sup>a</sup> Grupele de medicamente antiaritmice sunt listate în Tabelul 132-3.

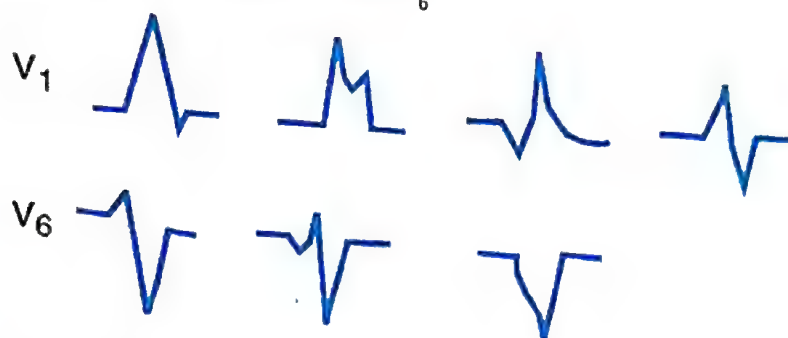
**Abrevieri:** CAD, boală coronariană, BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; EtOH, alcool etilic; ICD, defibrilator implantabil; WPW, sindrom Wolff-Parkinson-White.



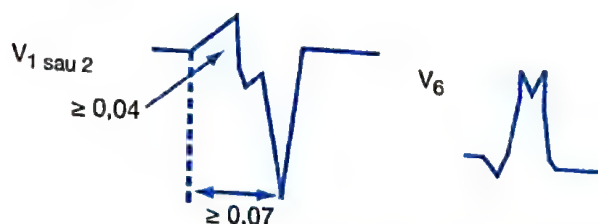
# TABELUL 132-2 TAHICARDIA CU COMPLEXE QRS LARGI

## Criterii ECG pentru tahicardia ventriculară

1. Disociație AV
2. QRS:
  - > 0,14 s cu configurație de BRD
  - > 0,16 s cu configurație de BRS
3. Axul QRS:
  - Deviație axială stângă cu morfologie de BRD
  - Deviație axială stângă extremă (ax nord-vest) cu morfologie de BRS
4. Concordanța QRS în derivațiile precordiale
5. Patternuri morfologice ale complexului QRS
  - BRD: complex mono- sau bifazic în  $V_1$
  - RS (doar cu deviație axială) sau QS în  $V_6$



- BRS: unde R largi în  $V_1$  sau  $V_2 \geq 0,04$  s  
 Debutul QRS în punctul inferior al unei S în  $V_1$  sau  $V_2 \geq 0,07$  s  
 Curbă descendentă a unei S în  $V_1$  sau  $V_2$   
 Unde Q în  $V_6$



**Abrevieri:** AV, atrioventricular; BRD, bloc de ramură dreaptă; BRS, bloc de ramură stângă.

## TRATAMENT

### Tahiaritmiile (Tabelele 132-1 și 132-3)

Cauzele precipitante (listate mai sus) trebuie corectate. Dacă pacientul este compromis hemodinamic (angină pectorală, hipotensiune arterială, ICC), se efectuează imediat cardioversia.

În tahicardia sinusală nu se efectuează cardioversia; dacă se suspicionează intoxicația digitalică, se reduce activitatea fizică. Tratamentul medicamentos se inițiază așa cum este indicat în tabele; se urmăresc intervalele ECG (în special QRS și QT). În cazul pacienților cu afectare hepatică sau renală se reduc dozele, așa cum este indicat în Tabelul 132-3. Eficacitatea tratamentului

TABELUL 132-3 MEDICAMENTE ANTIARITMICE

Medicament	Doza de încărcare	Doza de menținere	Efecte secundare	Cale de eliminare
<b>Clasa IA</b>				
Chinidină sulfat		p.o.: 200-400 mg la 6 ore	Diaree, tinitus, prelungirea intervalului QT, hipotensiune arterială, trombocitopenie	Hepatică
Chinidină gluconat		p.o.: 324-628 mg la 8 ore		Hepatică
Procainamidă	i.v.: 15 mg/kg în 60 de minute	i.v.: 1-4 mg/min	Greață, sindrom lupoid, agranulocitoză, prelungirea intervalului QT	Renală și hepatică
		p.o.: 500-1000 mg la 4 ore		
Eliberare susținută		p.o. 1000-2500 mg la 12 ore		
Disopiramidă		p.o. 100-300 mg la 6-8 ore	Diminuarea contractilității miocardice, bloc AV, prelungirea intervalului QT, efecte anticolinergice	Renală și hepatică
Eliberare susținută		p.o.: 200-400 mg la 12 ore		
<b>Clasa IB</b>				
Lidocaină	i.v.: 1 mg/kg bolus, urmat de 0,5 mg/kg bolus la 8-10 minute până la un total de 3 mg/kg	i.v.: 1-4 mg/min	Confuzie, convulsii, stop respirator	Hepatică
Mexiletină		p.o.: 150-300 mg la 8-12 ore	Greață, tremor, tulburări ale mersului	Hepatică



**Clasa IC**

Flecainidă

p.o.: 50-200 mg la 12 ore

Greață, exacerbarea aritmiei ventriculare, prelungirea intervalelor PR și QRS

Hepatică și renală

Propafenonă

p.o.: 150-300 mg la 8 ore

Hepatică

**Clasa II**

Metoprolol

i.v. 5-10 mg la 5 minute x 3

p.o.: 25-100 mg la 6 ore

ICC, bradicardie, bloc AV, bronhospasm

Hepatică

Esmolol

i.v.: 500 µg/kg timp de 1 min

i.v. 50 (µg/kg)/minut

**Clasa III**

Amiodaronă

p.o. 800-1600 mg/zi x 1-2 săptămâni, apoi 400-600 mg/zi x 3 săptămâni

p.o.: 100-400 mg/zi

Tulburări tiroidiene, fibroză pulmonară, hepatită, coanoză

Hepatică

i.v.: 150 mg în 10 minute

i.v.: 1 mg/min x 6 h, apoi 0,5 mg/min

Ibutilidă

i.v. (≥ 60 kg): 1 mg în 10 minute; se poate repeta după 10 minute

—

Torsada vârfurilor, hipotensiune arterială, greață

Hepatică

Dofetilidă

p.o.: 125-500 µg x 2/zi

Torsada vârfurilor, cefalee, amețeli

Renală

Sotalol

p.o.: 80-160 mg la 12 ore

Oboseală, bradicardie, exacerbarea aritmiei ventriculare

Renală

Dronedaronă

p.o.: 400 mg la 12 ore

Bradicardie, bloc AV, prelungirea intervalului QT, agravarea insuficienței cardiace, tulburări GI

Hepatică

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 132-3 MEDICAMENTE ANTIARITMICE (CONTINUARE)

Medicament	Doza de încărcare	Doza de menținere	Efecte secundare	Cale de eliminare
<b>Clasa IV</b>				
Verapamil	i.v.: 2,5-10 mg în 3-5 min	i.v.: 2,5-10 mg/oră p.o.: 80-120 mg la 6-8 ore	Bloc AC, ICC, hipotensiune arterială, constipație	Hepatică
Diltiazem	i.v.: 0,25 mg/kg în 3-5 min (maxim 20 mg)	i.v.: 5-15 mg/oră p.o.: 30-60 mg la 6 ore		Hepatic
<b>Altele</b>				
Digoxin	i.v., p.o.: 0,75-1,5 mg în 24 de ore	i.v., p.o.: 0,125-0,25 mg/zi	Greață, bloc AV, aritmii supraventriculare și ventriculare	Renală
Adenozină	i.v.: 6 mg bolus rapid; apoi, dacă nu apare vreun efect, 12 mg bolus	—	Hipotensiune arterială tranzitorie sau asistolie atrială	—



medicamentos este confirmată prin monitorizare ECG (sau Holter), testul de stres și, în circumstanțe speciale, prin studii electrofiziologice invazive.

Toate medicamentele antiaritmice au efecte secundare potențial toxice, inclusiv provocarea de aritmii ventriculare, în special la pacienții cu insuficiență VS sau istoric de aritmii ventriculare susținute. Prolungirea intervalului QT farmacologic indusă și asocierea torsadei vârfulor (Tabelul 132-1) sunt mai frecvente în cazul agenților aritmici din clasele IA și III; medicamentul trebuie oprit dacă intervalul QTc (QT împărțit la rădăcina pătrată a intervalului RR) crește peste 25%. Medicamentele antiaritmice nu se administrează pacienților cu aritmii ventriculare asimptomatice post-IM, deoarece crește riscul de deces.

**FIBRILAȚIA ATRIALĂ (FA) CRONICĂ** Se evaluează cauza potențială subiacentă (de exemplu, tireotoxicoza, stenoza mitrală, consumul excesiv de alcool, embolia pulmonară). Pacienții cu risc de accident vascular cerebral (de exemplu, boală reumatică mitrală, antecedente de accident vascular cerebral sau ischemic tranzitor, hipertensiune arterială, diabet zaharat, insuficiență cardiacă, vârstă peste 75 de ani, hipertrofie atrială stângă cu diametrul > 5,0 cm trebuie să primească tratament anticoagulant fie cu warfarină (INR 2,0-3,0), fie, pentru FA neasociată cu boală valvulară, antiaritmice mai noi, care nu necesită monitorizarea timpului de protrombină – de exemplu, dabigatran 150 mg x 2/zi [75 mg x 2/zi dacă clearance-ul creatininei (CrCl) este 35-50 mL/min; se evită dacă CrCl < 30] sau rivaroxaban 20 mg/zi la masa de seară (15 mg/zi la un CrCl de 15-50 mL/min; se evită dacă CrCl < 15]. Se folosește aspirina, 325 mg/zi la pacienții fără acești factori de risc sau dacă există contraindicații pentru anticoagulare sistemică.

Frecvența ventriculară (60-80 bătăi/minut în repaus, < 100 bătăi/minut la efort ușor) se controlează cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem) sau digoxin.

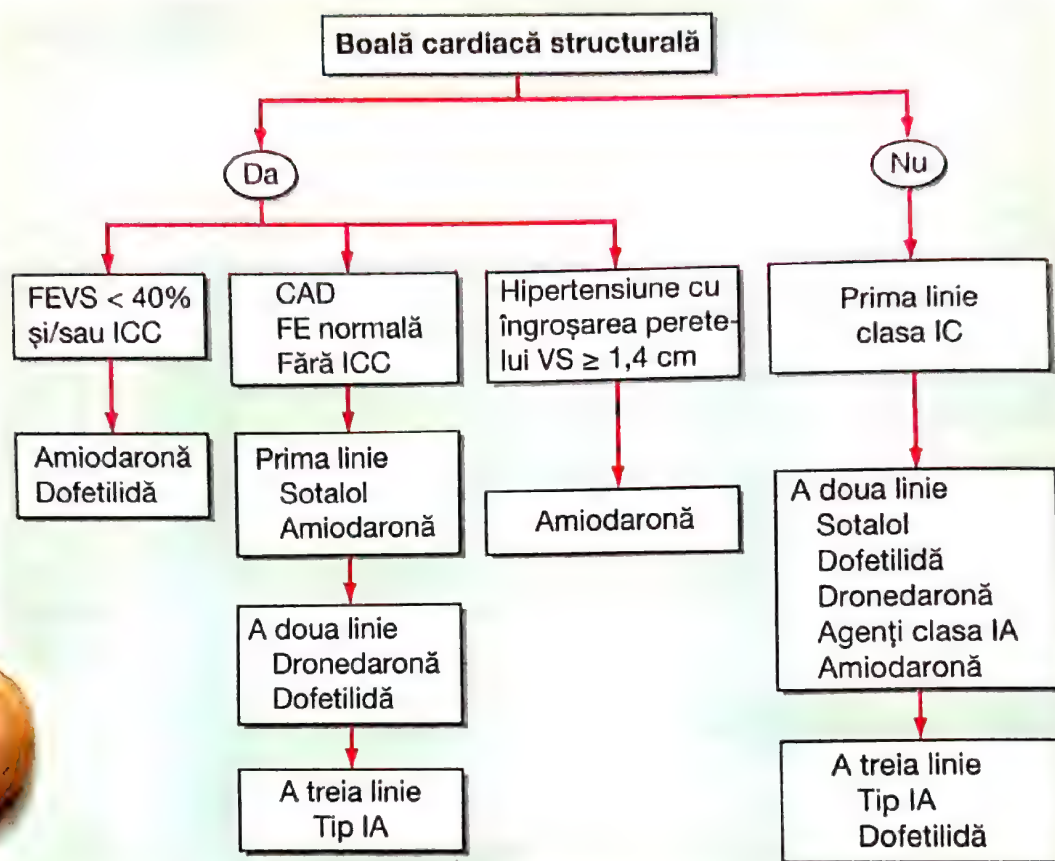
Cardioversia (100-200 J) se ia în considerare după  $\geq 3$  săptămâni de tratament anticoagulant medicamentos sau imediat, dacă nu există semne de tromboză stângă la ecocardiografia transesofagiană, în special dacă apar simptome cauzate de controlul inadecvat al frecvenței cardiace. Inițierea administrării de agenți antiaritmici din clasele IC, III sau IA înainte de electroconversie facilitează menținerea ritmului sinus al după procedura efectuată cu succes. Antiaritmicele din clasa IC (tabelul 132-3) sunt de preferat la pacienții fără semne de boală cardiacă structurală, iar cele din clasa III sunt recomandate în prezența insuficienței ventriculare stângi sau a bolii coronariene (Fig. 132-2). Tratamentul anticoagulant trebuie continuat minimum 3 săptămâni după cardioversie.

Terapia ablativă prin cateterizare (izolarea venei pulmonare) se efectuează la pacienții cu FA simptomatică recurentă, refractară la tratamentul farmacologic.

#### ■ SINDROMUL DE PREEXCITAȚIE (WPW)

Conducerea între atri și ventricule se produce pe o cale accesorie. Pe ECG se evidențiază intervalele PR scurte și porțiunea inițială a complexului QRS alungită (unda „delta”) (Fig. 132-1 J). Tahiaritmiile asociate sunt de două tipuri:

- tahicardia cu complexe QRS înguste (conducere anterogradă prin nodul AV). Se tratează cu adenosină i.v. sau beta-blocante, verapamil sau diltiazem (Tabelul 132-2).



**FIGURA 132-2** Recomandări pentru alegerea medicamentelor antiaritmice în cazul fibrilației atriale recurente. Vezi Tabelul 132-3 pentru definiția medicamentelor din clasa IA și IC. Un medicament care blochează nodul atrioventricular (beta-blocante, blocant al canalelor de calciu sau digoxin) trebuie asociat cu toți agenții antiaritmici din clasele IC și IA, ca și cu dofetilidă. FEVS, fracție de ejeție a VS; ICC, insuficiență cardiacă congestivă; CAD, boala coronariană; FE, fracție de ejeție.

- tahicardia cu complexe QRS largi (conducere anterogradă pe o cale accesorie); se poate asocia cu FA cu ritm ventricular foarte rapid ( $> 250/\text{minut}$ ), care poate degenera în FV. Este indicată electroconversie imediată dacă pacientul este compromis hemodinamic; altfel, se tratează cu procainamidă sau ibutilidă i.v. (Tabelul 132-3), *nu* cu digoxin, beta-blocante sau verapamil. Terapie ablativă prin cateterizare a căilor accesorii se ia în considerare pentru profilaxia pe termen lung.

Pentru mai multe informații, vezi Marchlinski F.: The Tachyarrhythmias, cap. 233, p. 1878, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 133

## Insuficiența cardiacă și cordul pulmonar

### INSUFICIENȚA CARDIACĂ

#### Definiție

Insuficiența cardiacă (IC) este un sindrom clinic, caracterizat prin anomalii ale structurii și/sau funcției cardiace care determină o constelație de simptome clinice (de exemplu, dispnee și oboseală) și semne (de exemplu, edeme și raluri), spitalizări frecvente, diminuarea calității vieții și scăderea speranței de viață. Este important să se identifice natura bolii cardiace subiacente și factorii care precipită ICC.

#### Etiologia insuficienței cardiace

Cauzele IC sunt: (1) afecțiunile care diminuează funcția ventriculară sistolică și fracția de ejeție (boală coronariană, hipertensiunea arterială, cardiomiopatia dilatativă, boala valvulară, boala cardiacă congenitală) și (2) afecțiunile cu fracție de ejeție conservată (de exemplu, cardiomiopatia restrictivă, cardiomiopatia hipertrofică, fibroza, afecțiuni endomiocardice), numită frecvent insuficiență diastolică.

#### Factorii precipitanți acuti

Aceștia sunt: (1) aport excesiv de  $\text{Na}^+$ , (2) noncompliance cu medicația pentru insuficiența cardiacă, (3) IM acut (poate fi silențios), (4) agravarea hipertensiunii arteriale, (5) aritmii acute, (6) infecții și/sau febră, (7) embolie pulmonară, (8) anemie, (9) tirotxicoză, (10) sarcina, (11) miocardita acută sau endocardita infecțioasă și (12) unele medicamente (de exemplu, antiinflamatoare nesteroidiene, verapamil).

#### Simptome

Simptomele sunt cauzate de perfuzia inadecvată a țesuturilor periferice (oboseală, dispnee) și de creșterea presiunilor de umplere intracardiace (ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, edeme periferice).

#### Examinare fizică

Evidențiază: distensia venelor jugulare, prezența zgomotului cardiac trei, congestie pulmonară (raluri, matitate cu emfizem pleural), edeme periferice, hepatomegalie și ascită. De asemenea, tahicardia sinusală este frecventă.

La pacienții cu disfuncție diastolică apare adesea zgomotul patru cardiac.

#### Investigații de laborator

Radiografia toracică poate evidenția: cardiomegalie, redistribuirea vascularizației pleurale, linii Kerley B, efuziune pleurală. Contrakția ventriculului stâng și funcția diastolică sunt evaluate cu ajutorul ecocardiografiei Doppler. În plus, ecocardiografia poate identifica bolile subiacente valvulare,

pericardice sau cardiace congenitale, ca și anomaliile regionale de motilitate ale peretelui cardiac, caracteristici pentru boala coronariană. Măsurarea nivelului circulant al peptidei natriuretice de tip B (BNP) sau al pro-BNP N-terminală permite diferențierea între cauzele cardiace și cele pulmonare ale dispneei (mai crescute în primul caz).

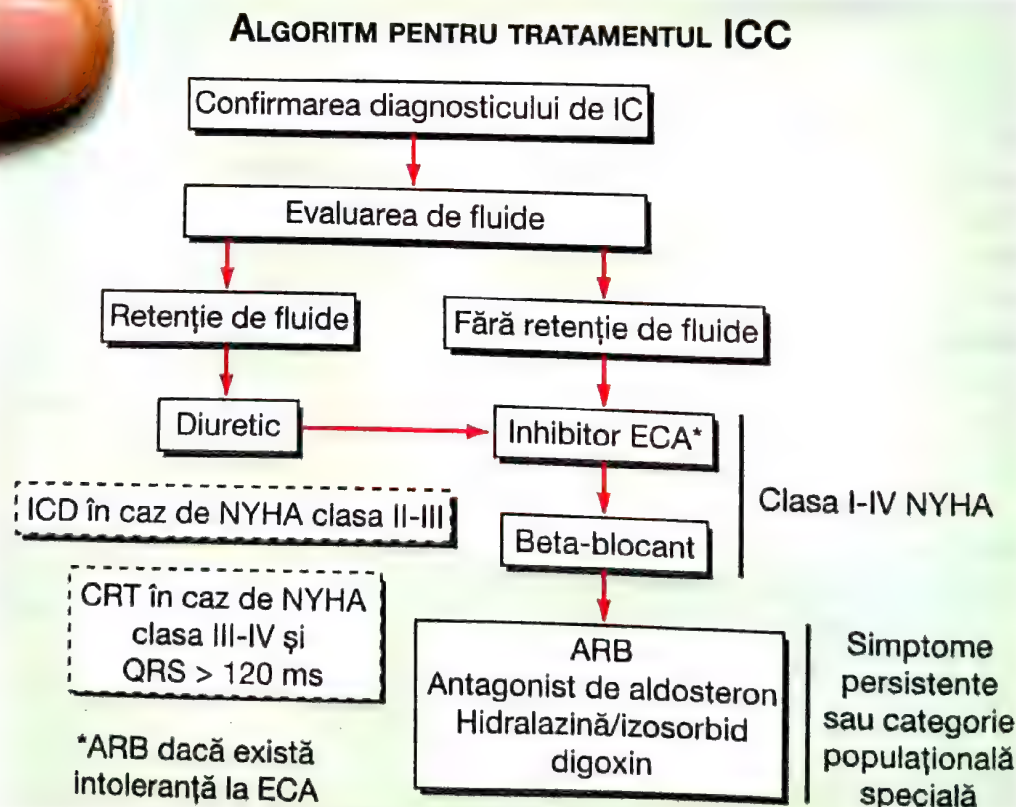
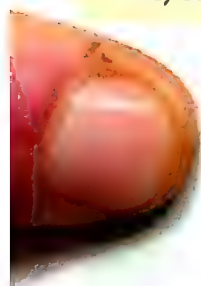
### Diagnostic diferențial

**Boli pulmonare:** bronșită cronică, emfizemul și astmul bronșic (**Capitolele 138 și 140**); evaluarea sputei și a modificărilor radiografice, precum și teste pulmonare funcționale. **Alte cauze de edeme periferice:** boli hepatice, vene varicoase și edemul ciclic – niciuna dintre aceste afecțiuni nu determină distensia venelor jugulare. Edemul din insuficiența renală este însoțit de creșterea nivelului creatininei serice și de modificări ale sumarului de urină (**Cap. 42**).

### TRATAMENT Insuficiență cardiacă (vezi Fig. 133-1)

Obiectivul tratamentului constă în diminuarea simptomelor, ameliorarea incapacității și prelungirea duratei de supraviețuire. În **Tabelul 133-1** este redat tratamentul IC; este important de reținut că inhibitorii ECA și beta-blocantele sunt cele mai importante la pacienții cu fracție de ejeție scăzută. Dacă au apărut simptome:

- **Controlul retenției de fluide:** (1) *limitarea aportului de sodiu* (eliminarea alimentelor sărate, de exemplu chipsuri de cartofi, supe conservate, bacon, adăugarea de sare la alimente); o restricție severă ( $< 2 \text{ g NaCl/zi}$ ) se recomandă în caz de IC severă. Limitarea aportului hidric ( $< 1000 \text{ mL/zi}$ ) se recomandă în caz de hiponatremie. (2) *Diuretice:* diureticelr de ansă



**FIGURA 133-1** Algoritm de tratament pentru insuficiența cardiacă cronică cu reducerea fracției de ejeție.



**TABELUL 133-1 TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE**

1. Măsuri generale
  - a. Limitarea aportului de sare
  - b. Evitarea agenților antiaritmici în cazul aritmiilor asimptomatice
  - c. Evitarea AINS
  - d. Vaccinare antigripală și antipneumococică
2. Diuretice
  - a. Se utilizează la pacienții cu supraîncărcare lichidiană pentru a normaliza presiunea în venele jugulare și a ameliora edemele
  - b. Cântărirea zilnică a pacientului pentru ajustarea dozelor
  - c. Pentru a evita rezistența la terapia diuretică, acestea se administrează i.v. sau se folosesc combinații de două diuretice
  - d. Se administrează dopamină în doză scăzută pentru a îmbunătăți fluxul renal.
3. Inhibitori ECA sau blocante ale receptorilor pentru angiotensină
  - a. La toți pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică sau insuficiență ventriculară stângă asimptomatică
  - b. Contraindicații:  $K^+$  seric  $> 5,5$ , insuficiență renală gravă (de exemplu, creatinină  $> 3$  mg/dL), stenoză bilaterală de arteră renală, sarcină
4. Beta-blocante
  - a. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă asimptomatică sau simptomatică și factori de ejeție  $< 40\%$ , în combinație cu inhibitori ECA și diuretice
  - b. Contraindicații: bronhospasm, bradicardie simptomatică sau bloc cardiac înalt, insuficiență cardiacă instabilă
5. Antagoniști ai aldosteronului
  - a. Pentru pacienții cu insuficiență clasele III-IV și FE  $< 35\%$
  - b. Sunt contraindicați dacă  $K^+ > 5,0$  sau creatinina  $> 2,5$  mg/dL.
6. Digitalice
  - a. Pentru pacienții cu simptome persistente și insuficiență cardiacă sistolică (în special dacă este prezentă fibrilația atrială) se combină cu inhibitori ECA, diuretice, beta-blocante
7. Alte măsuri
  - a. Se are în vedere combinarea hidralazinei cu nitrați orali dacă pacientul nu tolerează IECA/ARB.
  - b. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă clasele III sau IV, FE a ventriculului stâng  $< 35\%$  și QRS  $> 120$  ms se ia în considerare resincronizarea ventriculară (pacemaker biventricular)
  - c. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă clasele II-III și fracție de ejeție  $< 30-35\%$  se ia în considerare implantarea unui defibrilator.

[de exemplu, furosemid sau torsemidă (Tabelul 133-2)] sunt mai puternice și, spre deosebire de diureticele tiazidice, rămân active când RFG este  $< 25$  mL/min. Pentru creșterea efectului se folosesc combinații de diuretice tiazidice sau metolazonă cu diuretice de ansă. Pacientul trebuie cântărit zilnic pe parcursul tratamentului, obiectivul fiind o scădere cu 1-1,5 kg/zi.

**TABELUL 133-2** MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE (FE < 40%)

Medicament	Doza de inițiere	Doza maximă
<b>Diuretice</b>		
Furosemid	20-40 mg x 2-4/zi	400 mg/zi <sup>a</sup>
Torsemidă	10-20 mg x 2-4/zi	200 mg/zi <sup>a</sup>
Bumetanidă	0,5-1,0 mg x 2-4/zi	10 mg/zi <sup>a</sup>
Hidroclorotiazidă	25 mg x 4/zi	100 mg/zi <sup>a</sup>
Metolazonă	2,5-5,0 mg x 2-4/zi	20 mg/zi <sup>a</sup>
<b>Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei</b>		
Captopril	6,25 mg x 3/zi	50 mg x 3/zi
Enalapril	2,5 mg x 2/zi	10 mg x 2/zi
Lisinopril	2,5-5,0 mg x 4/zi	20-35 mg x 4/zi
Ramipril	1,25-2,5 mg x 2/zi	2,5-5,0 mg x 2/zi
Trandolapril	0,5 mg x 4/zi	4 mg x 4/zi
<b>Blocante ale receptorilor pentru angiotensină</b>		
Valsartan	40 mg x 2/zi	160 mg x 2/zi
Candesartan	4 mg x 4/zi	32 mg x 4/zi
Irbesartan	75 mg x 4/zi	300 mg x 4/zi <sup>b</sup>
Losartan	12,5 mg x 4/zi	50 mg x 4/zi
<b>Beta-blocante</b>		
Carvedilol	3,125 mg x 2/zi	25-50 mg x 2/zi
Bisoprolol	1,25 mg x 4/zi	10 mg x 4/zi
Metoprolol succinat CR	12,5-25 mg x 4/zi	Doză țintă 200 mg x 4/zi
<b>Terapii adiționale</b>		
Spiranolactonă	12,5-25 mg x 4/zi	25-50 mg x 4/zi
Eplerenonă	25 mg x 4/zi	50 mg x 4/zi
Combinație de hidralazină/ izosorbid dinitrat	10-25 mg/10 mg x 3/zi	75 mg/40mg x 3/zi
Doză fixă de hidralazină/izo- sorbid dinitrat	37,5 mg/20 mg (o ta- bletă) x 3/zi	75 mg/40mg (2 table- te) x 3/zi
Digoxin	0,125 mg x 4/zi	≤ 0,375 mg /zi <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Doza trebuie titrată până la reducerea simptomelor de congestie.

<sup>b</sup> Doza țintă nu este stabilită.

- **Inhibitori ECA** (Tabelul 133-2): sunt recomandați ca terapie standard inițială pentru IC. S-a dovedit că prelungesc viața pacienților cu IC simptomatică. De asemenea, inhibitorii ECA întârzie debutul IC la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă asimptomatică și scad mortalitatea dacă sunt administrați imediat după un IM acut. Inhibitorii ECA pot determina hipotensiune arterială la pacienții cu depleție de volum; de aceea tratamentul se începe cu doza cea mai mică (de exemplu, captopril 6,25 mg p.o. x 3/zi). La pacienții care nu tolerează inhibitorii ECA se recomandă folosirea blocantelor receptorilor angiotensinei (ARB) (de exemplu, din cauza



tusei sau a angioedemului). La persoanele care nu tolerează inhibitorii ECA din cauza hiperkaliemiei sau a insuficienței renale se pot administra hidralazină și un nitrat p.o.

- **Beta-blocantele** (Tabelul 133-2), administrate în doze care se cresc gradual, ameliorează simptomele și cresc speranța de viață la pacienții cu insuficiență cardiacă și FE < 40%. După ce pacientul este stabilizat cu inhibitori ECA și diuretic, se începe administrarea de beta-blocante cu doze mici, care se cresc treptat [de exemplu, carvedilol 3,125 mg x 2/zi, se dublează la 2 săptămâni dacă este tolerat până la maxim 25 mg x 2/zi (pentru o greutate < 85 kg) sau 50 mg x 2/zi (greutate > 85 kg)].
- **Antagoniștii aldosteronului** [*spironolactonă* sau *eplerenonă* (Tabelul 133-2)], combinați cu terapia standard la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, reduc mortalitatea. Proprietățile lor diuretice ameliorează simptomele și această terapie trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III/IV și FE a ventriculului stâng < 35%. Trebuie utilizați cu atenție în combinație cu inhibitorii ECA sau blocantele receptorilor angiotensinei (ARB), pentru a evita hipokaliemia.
- **Digoxinul** este recomandat la pacienții cu (1) disfuncție sistolică importantă (dilație ventriculară stângă, FE scăzută, S<sub>3</sub>) și (2) insuficiență cardiacă cu fibrilație atrială (FA) și frecvență ventriculară rapidă. Spre deosebire de inhibitorii ECA și beta-blocante, nu prelungește perioada de supraviețuire la pacienții cu insuficiență cardiacă, dar reduce perioada de spitalizare. Nu se recomandă în IC cauzată de boala pericardiacă, cardiomiopatie restrictivă sau stenoză mitrală (cu excepția cazurilor cu FA asociată). Este contraindicat în cardiomiopatia hipertrofică și la pacienții cu bloc de conducere AV.
  - Doza de digoxin (0,125-0,25 mg x 4/zi) depinde de vârstă, greutate și funcție renală, și poate fi ghidată în funcție de nivelul plasmatic al medicamentului (trebuie menținut sub 1,0 ng/mL).
  - **Intoxicația digitalică** poate fi precipitată de: hipokaliemie, hipoxemie, hipercalcemie, hipomagneziemie, hipertiroidie sau ischemia miocardică. Semnele timpurii de intoxicație digitalică sunt: anorexie, greață și letargie. **Toxicitatea cardiacă** include: extrasistole ventriculare și tahicardie sau fibrilație ventriculară; tahicardie atrială cu bloc; stop sinusal și bloc sinoatrial; bloc AV de toate gradele. Intoxicația digitalică cronică poate determina cașexie, vedere în „galben” sau stare de confuzie. La primul semn de intoxicație digitalică administrarea medicamentului trebuie oprită; concentrația serică de K<sup>+</sup> trebuie menținută între 4,0 și 5,0 mmol/L. Bradiaritmia și blocul AV răspund la administrarea de atropină (0,6 mg i.v.); în caz contrar poate fi necesară implantarea unui pacemaker temporar. Anticorpii antidigoxin apar în caz de supradozare masivă.
- Asocierea **hidralazină** (un vasodilatator cu administrare p.o. 10-75 mg x 3/zi) și **izosorbid dinitrat** (10-40 mg x 3/zi) este benefică în administrarea cronică la pacienții care nu tolerează inhibitorii ECA și ARB și, de asemenea, ca parte a terapiei standard (alături de beta-blocante și inhibitori ECA) la pacienții afro-americieni cu insuficiență cardiacă clasa II-IV.
- La pacienții spitalizați, cu IC acută, terapia cu vasodilatatoare intravenoase (Tabelul 133-3) este adesea necesară. **Nitroprusiatul** este un vasodilatator mixt puternic, util pentru pacienții cu rezistență vasculară sistemică extrem de crescută. Se metabolizează la tiocianat, care este excretat prin rinichi. Pentru a evita intoxicația cu tiocianat (convulsii, status mintal

**TABELUL 133-3** MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE ACUTE

Medicament	Doză de inițiere	Doză maximă
<b>Vasodilatatoare</b>		
Nitroglicerină	20 µg/min	40-400 µg/min
Nitroprusiat	10µg/min	30-350 µg/min
Nesiritidă	2 µg/kg bolus	0,01-0,03 (µg/kg)/min <sup>a</sup>
<b>Inotrope</b>		
Dobutamină	1-2 (µg/kg)/min	2-10 (µg/kg)/min <sup>b</sup>
Milrinonă	50 µg/kg bolus	0,1-0,75 (µg/kg)/min <sup>b</sup>
Dopamină	1-2 (µg/kg)/min	2-4 (µg/kg)/min <sup>b</sup>
Levosimendan	12 µg/kg bolus	0,1-0,2 (µg/kg)/min <sup>c</sup>
<b>Vasoconstrictoare</b>		
Dopamină pentru hipotensiune	5 (µg/kg)/min	5-15 (µg/kg)/min
Epinefrină	0,5 (µg/kg)/min	50 (µg/kg)/min
Fenilefrină	0,3(µg/kg)/min	3 (µg/kg)/min
Vasopresină	0,05 unități/min	0,1-0,4 unități/min

<sup>a</sup> De obicei < 4 (µg/kg)/min

<sup>b</sup> Inotropele au și proprietăți vasodilatatoare

<sup>c</sup> Aprobat în afara Statelor Unite pentru tratamentul insuficienței cardiace acute.

alterat, greață) se monitorizează nivelul seric al acestuia la pacienții cu disfuncție renală sau în caz de administrare prelungită (> 2 zile). *Nesiritida*, o formă purificată de peptidă natriuretică cerebrală (BNP), administrată i.v., este un vasodilatator scade presiunea capilară pulmonară blocată și dispneea la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată brusc. Trebuie folosită doar la pacienții cu insuficiență cardiacă refractară.

- Agenții inotropi i.v. (vezi Tabelul 133-3) se administrează la pacienții spitalizați pentru simptome refractare sau exacerbarea bruscă a IC, cu scopul de a crește debitul cardiac. Sunt contraindicați în cardiomiopatia hipertrofică. *Dobutamina* crește debitul cardiac fără vasoconstricție periferică semnificativă sau tahicardie. *Dopamina* în doză scăzută [1-5 (µg/kg)/min] facilitează diureza; în doză crescută [5-10 (µg/kg)/min] predomină efectul inotrop pozitiv; vasoconstricția periferică este mai mare la o doză > 10 (µg/kg)/min. *Milrinona* [0,1-0,75 (µg/kg)/min după o doză de încărcare de 50 µg/kg] este un vasodilatator și agent inotrop pozitiv nonsimpatic. Aceste vasodilatatoare și agenți inotropi descriși mai sus pot fi folosiți împreună pentru efect cumulativ.
- Abordarea inițială pentru tratamentul insuficienței cardiace acute decompensate se bazează pe profilul hemodinamic al pacientului (Fig. 133-2), prin realizarea examenului clinic și, dacă este necesar, prin monitorizare hemodinamică invazivă.
  - *Profilul A „Cald și uscat”*: simptomele sunt cauzate de alte boli decât insuficiența cardiacă (de exemplu, ischemia acută). Se tratează boala subiacentă.



		Presiune de umplere VS crescută?	
		Da	Nu
↓ DC? ↑ RVS?	Nu	Profil A „Cald și uscat“	Profil B „Cald și umed“
	Da	Profil L „Rece și uscat“	Profil C „Rece și umed“

**FIGURA 133-2** Profilurile hemodinamice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută. DC, debit cardiac; VS, ventricul stâng; RVS, rezistență vasculară sistemică. (Adaptat după Grady et al.: *Circulation* 102:2443, 2000)

- Profil B „Cald și umed”: tratament cu diuretice și vasodilatatoare.
- Profil C „Rece și umed”: tratament cu vasodilatatoare i.v. și agenți inotropi.
- Profil L „Rece și uscat”: dacă presiunea de umplere a VS este scăzută (PCW < 12 mmHg) se ia în considerare o încercare de încărcare lichidiană.
- Se ia în considerare implantarea unui defibrilator (ICD) profilactic pentru insuficiența cardiacă cronică clasele II-III și fracție de ejeție VS < 30-35%. Pacienții cu fracție de ejeție VS < 35%, insuficiență cardiacă refractară (clasele II-IV NYHA) și QRS > 120 ms sunt candidați pentru stimulare biventriculară (terapie de resincronizare cardiacă), tipic în combinație cu un ICD. Pacienții cu boală severă și supraviețuire așteptată < 6 luni, care îndeplinesc criterii stricte, pot beneficia de un dispozitiv de asistare ventriculară sau transplant cardiac.
- Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă predominant diastolică constă în restricția de sodiu și diuretice. Beta-blocantele și inhibitorii ECA pot aduce beneficii în activarea neurohormonală.

### CORDUL PULMONAR

Se definește ca dilatație a ventriculului drept (VD) apărută din cauza unor boli pulmonare primare; duce la hipertrofie a VD și, în final, la insuficiență de VD. Etiologia include:

- boli ale parenchimului pulmonar sau ale căilor aeriene care determină vasoconstricție hipoxemică: boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), boli pulmonare interstițiale, bronșiectazie, fibroză chistică (Cap. 140 și 143).
- Afecțiuni care produc ocluzia patului vascular pulmonar: tromboembolie pulmonară recurentă, hipertensiune pulmonară (Cap. 136), vasculite, siclemie.
- Ventilație mecanică inadecvată (hipoventilație cronică): cifoscolioză, afecțiuni neuromusculare, obezitate morbidă, apnee de somn (Cap. 146).

### Simptome

Simptomele cordului pulmonar sunt determinate de boala subiacentă, dar includ: dispnee, tuse, oboseală și producerea de spută (în afecțiunile parenchimotoase).

### Examinare fizică

Evidențiază: tahipnee, impuls VD parasternal stâng,  $P_2$  puternic,  $S_4$  pe partea dreaptă, cianoză; degetele hipocratice sunt o manifestare tardivă. Dacă apare insuficiența VD apar: presiune venoasă jugulară crescută, hepatomegalie cu ascită și edeme ale extremităților inferioare; un suflu de insuficiență tricuspidiană (Cap. 119) este frecvent.

### Electrocardiograma

Evidențiază hipertrofie VD și dilatație atrială dreaptă (Cap. 120); tahiaritiile sunt frecvente.

### Studii radiologice

Radiografia toracică arată mărirea VD și a arterei pulmonare; dacă este prezentă hipertensiunea arterială pulmonară, apare dilatația ramurilor arterei pulmonare. CT toracică identifică emfizemul, boala pulmonară interstițială și embolia pulmonară acută; scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie este o metodă mai de încredere în diagnosticul tromboembolismului cronic.

Testele funcționale pulmonare și dozarea gazelor arteriale sanguine caracterizează boala pulmonară intrinsecă.

### Ecocardiografia

Este utilă pentru evidențierea hipertrofiei VD; funcția VS este în general normală. Presiunea sistolică a VD poate fi estimată prin măsurarea Doppler a fluxului de regurgitare tricuspidiană. RMN este eficient pentru aprecierea volumului și a grosimii peretelui VD la pacienții cu plămânii destinși de aer.

### Cateterizarea cardiacă dreaptă

Poate confirma prezența hipertensiunii pulmonare și exclude din etiologie insuficiența ventriculară stângă.

## TRATAMENT Cordul pulmonar

Obiectivul tratamentului este ameliorarea bolii pulmonare subiacente și acesta include: bronhodilatatoare, antibiotice, administrarea de oxigen și ventilație mecanică neinvazivă. La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, tratamentul vasodilatator pulmonar poate fi benefic pentru a reduce supraîncărcarea VD (Cap. 136). Vezi Capitolul 142 pentru tratamentul specific al emboliei pulmonare.

Dacă este prezentă insuficiența VD, aceasta se tratează la fel ca în insuficiența cardiacă: restricție de sodiu și diuretice; digoxinul are beneficii incerte și trebuie administrat cu prudență (toxicitate crescută din cauza hipoxemiei, hipercapniei, acidozei). Și diureticile de ansă trebuie administrate cu prudență, pentru a preveni alcaloza metabolică semnificativă.

Pentru mai multe informații, vezi Mann D. L., Chakinala M.; Heart Failure and Cor Pulmonale, Cap. 234, p. 1901, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 134

## Afecțiunile aortei

## ANEVRISMELE AORTICE

Anevrismul aortic este o dilatație patologică la nivelul aortei toracice sau abdominale; la nivelul aortei ascendente, cel mai frecvent este secundar necrozei chistice a mediei (de exemplu, familială, sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos tip IV); aneurismele aortei descendente toracice și ale aortei abdominale sunt primar aterosclerotice. Cauze rare de anevrism sunt: infecțiile (sifilis, tuberculoză, micoze) și vasculitele (de exemplu, arterita Takayasu, arterita cu celule gigante).

## Anamneză

Anevrismul poate fi silențios clinic; anevrismul toracic poate determina durere toracică difuză, disfagie, răgușeală, hemoptizie, tuse uscată, iar cel abdominal produce durere abdominală sau tromboemboli în extremitățile inferioare.

## Examinare fizică

Aneurismele abdominale sunt adesea palpabile, în mod tipic în zona preombilicală. Pacienții cu anevrism de aortă ascendentă pot prezenta manifestările sindromului Marfan (Cap. 363, HPIM-18).

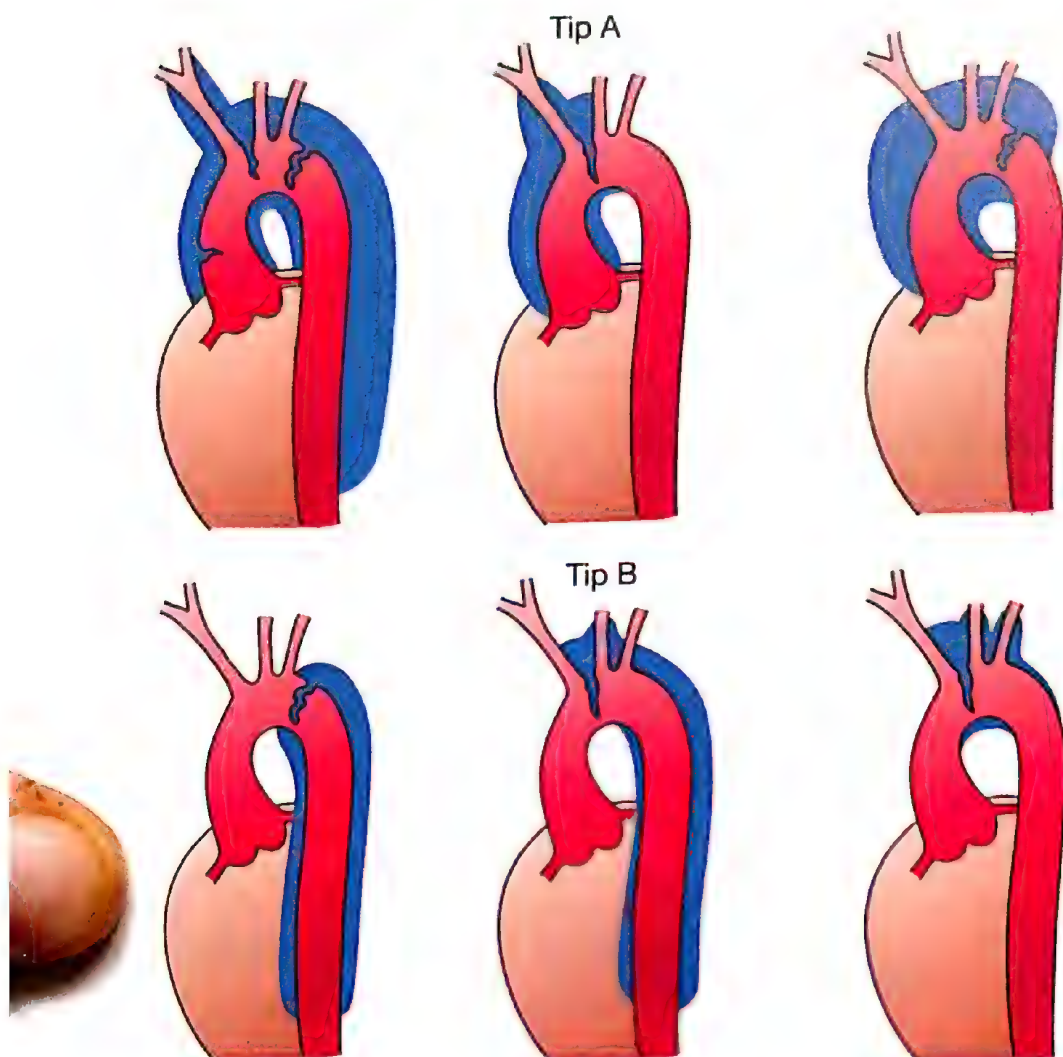
## Teste de laborator

Un anevrism al aortei toracice poate fi suspionat de aspectul decelat pe o radiografie toracică (lărgirea siluetei aortice) și confirmat prin *ecocardiografie*, *CT cu substanță de contrast* sau *RMN*. Anevrismul aortei abdominale este confirmat prin *radiografie abdominală* (contur calcificat), *ecografie*, *CT*, *RMN* sau *aortografie cu substanță de contrast*. Dacă există suspiciune clinică de anevrism, se efectuează un test serologic pentru sifilis, în special dacă există un contur subțire calcificat.

## TRATAMENT

## Anevrismul aortic

Controlul farmacologic al hipertensiunii arteriale (Cap. 126) este esențial; de obicei, se face cu beta-blocante. Studiile preliminare sugerează că inhibiția sistemului renină-angiotensină [de exemplu, cu losartan (ARB) reduce dilatația aortei în sindromul Marfan prin blocarea semnalizării TGF-β]. Rezecția chirurgicală se recomandă în cazul aneurismelor de mari dimensiuni (anevrism al aortei toracice ascendente > 5,5-6 cm, al aortei toracice descendente > 6,5-7,0 cm sau al aortei abdominale > 5,5 cm), al durerii persistente în pofida controlului tensiunii arteriale sau în cazul unei expansiuni rapide. În cazul pacienților cu sindrom Marfan sau cu bicuspidie aortică, recomandarea de intervenție chirurgicală devine valabilă pentru aneurismele de aortă toracică cu diametrul > 5 cm. Pentru anumiți pacienți cu anevrism de aortă toracică descendentă sau abdominală, o abordare mai puțin invazivă este repararea endovasculară, .



**FIGURA 134-1 Clasificarea disecțiilor de aortă.** Clasificarea Stanford: imaginile de sus ilustrează disecțiile tip A care implică aorta ascendentă indiferent de locul leziunii intinale și extensia distală; disecțiile de tip B (imaginile de jos) afectează crosa aortei și/sau aorta descendentă, fără implicarea aortei ascendente. Clasificarea DeBakey: disecția tip I cuprinde aorta ascendentă și aorta descendentă (stânga-sus); cea de tip II este limitată la aorta ascendentă sau crosa aortei, fără a afecta aorta descendentă (centru-sus și dreapta-sus); iar disecția de tip III implică numai aorta descendentă (stânga-jos). [După D. C. Miller, în R. M. Doroghazi, E. E. Slater (eds.), *Aortic Dissection*, New York, McGraw-Hill, 1983].

#### DISECȚIA DE AORTĂ (FIG. 134-1)

Este o afecțiune extrem de gravă cauzată de o ruptură a intimei, cu hemorație în peretele aortei; se poate produce la nivelul aortei ascendente (tip II), la nivelul aortei descendente (tip III) sau la nivelul ambelor (tip I). O altă clasificare include: tipul A (disecția care implică aorta ascendentă) și tipul B (disecția care implică aorta descendentă). Implicarea aortei ascendente este cea mai gravă. Variantele sindroamelor aortice acute includ hematomul intramural fără pliu intimal și ulcerarea aterosclerotică acută.

#### Etiologie

Disecția aortei ascendente este asociată cu hipertensiunea arterială, necroza chistică a mediei, sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos; disecția aortei descendente este cauzată de ateroscleroză sau hipertensiunea arterială. Incidența este crescută la pacienții cu coarctare de aortă, bicuspidie valvulară și rareori apare în trimestrul al treilea de sarcină.



### Simptome

Debutează clinic prin apariția bruscă a durerii cu caracter lancinat localizate în partea anterioară sau posterioară a toracelui; poate migra odată cu propagarea disecției. Alte simptome pot fi determinate de obstrucția ramurilor aortei (IM, accident vascular cerebral). Pot apărea dispnee (insuficiență aortică acută) sau simptome produse de debitul cardiac scăzut din cauza tamponadei cardiace (disecție în sacul pericardic).

### Examinarea fizică

Tahicardia sinusală este frecventă; în caz de tamponadă cardiacă, apar hipotensiune arterială, puls paradoxal și frecătură pericardică. De asemenea, pot fi prezente: asimetria pulsurilor carotidiene sau brahiale, insuficiența aortică și anomaliile neurologice asociate cu întreruperea fluxului arterial carotidian.

### Teste de laborator

Radiografia toracică evidențiază lărgirea mediastinului; disecția este confirmată prin CT, RMN sau *ecocardiografie transesofagiană*. Aortografia este rareori necesară, deoarece sensibilitatea tehnicilor neinvazive este > 90%.

### TRATAMENT Disecția de aortă

Reducerea contractilității cardiace și a hipertensiunii arteriale pentru a menține presiunea arterială sistolică între 100 și 120 mmHg se realizează cu medicamente administrate i.v. (Tabelul 134-1), (de exemplu, nitroprusiat de sodiu și un beta-blocant, metoprolol, labetolol sau esmolol, cu scopul de a obține o frecvență cardiacă în jur de 60 de bătăi/minut), urmate de terapie orală. Dacă beta-blocantele sunt contraindicate, se pot administra verapamil sau diltiazem i.v. (Tabelul 132-3). Administrarea vasodilatatoarelor directe (de exemplu, hidralazină) este contraindicată, deoarece pot crește stresul mecanic vascular. În cazul disecției de aortă ascendentă (tip A) se recomandă repararea chirurgicală în urgență sau, la pacienții care pot fi stabiliți cu tratament medicamentos, semielectivă. Disecțiile de aortă descendentă sunt stabilizate medical (menținerea presiunii sistolice între 110 și 120 mmHg) cu medicamente antihipertensive orale (în special beta-blocante); repararea chirurgicală nu este indicată decât în cazurile cu durere persistentă sau în care se observă progresia disecției (prin RMN sau CT efectuate la 6-12 luni).

**TABELUL 134-1 TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL DISECȚIEI DE AORTĂ**

Medicament	Doză
Nitroprusiat de sodiu	20-400 µg/min i.v.
plus un beta-blocant:	
Propranolol sau	0,5 mg i.v.; apoi 1 mg la 5 minute, până la un total de 0,15 mg/kg
Esmolol sau	500 µg/kg i.v. într-un minut; apoi 50-200 (µg/kg)/min
Labetolol	20 mg i.v. în 2 minute; apoi 40-80 mg la 10-15 minute până la maxim 300 mg

## ALTE AFECȚIUNI ALE AORTEI

**Boala ocluzivă aterosclerotică a aortei abdominale**

Este în mod particular frecventă în prezența diabetului zaharat sau a fumatului. Simptomele includ: claudicația regiunilor gluteale și ale coapselor, precum și impotența (sindromul Leriche); de asemenea, se observă absența bilaterală a pulsului femurale și a celorlalte pulsuri distale. Diagnosticul se stabilește cu ajutorul unor metode neinvazive de investigare, cum ar fi măsurarea presiunii la membrele inferioare și analiza Doppler a vitezei circulației sanguine, și este confirmat prin RMN, CT sau aortografie. Tratamentul endovascular (prin cateterizare) sau chirurgical (bypass aortico-femural) este indicat la pacienții simptomatici.

**Arterita Takayasu („boala fără puls“)**

Această boală afectează aorta și ramurile mari, prevalența maximă fiind la femeile tinere. Se manifestă prin scăderea în greutate, febră și transpirații nocturne. Simptomele localizate sunt determinate de ocluzia ramurilor aortei (ischemie cerebrală, claudicație și absența pulsului la membrele superioare). Viteza de sedimentare a hematilor și nivelul proteinei C sunt crescute. Pot fi obținute beneficii prin administrarea de glucocorticoizi și agenți imunosupresivi.

Pentru mai multe informații, vezi Creager M. A., Loscalzo J.: Diseases of the Aorta, cap. 248, p. 2060, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 135

**Bolile vasculare ale extremităților**

Sunt afecțiuni ocluzive sau inflamatorii care implică arterele, venele sau vasele limfatice periferice.

## BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ

**Anamneză**

Claudicația intermitentă este o durere cu caracter de crampă, care apare în timpul efortului și se ameliorează în repaus. La pacienții cu afectare aorto-iliacă, disconfortul este localizat la nivelul regiunii gluteale, al șoldului și al coapsei, în timp ce la cei cu afectare femuro-poplitee claudicația afectează gamba. Pacienții cu afectare aterosclerotică ocluzivă severă prezintă durere în repaus; pot apărea ulceratii dureroase la nivelul picioarelor (la pacienții diabetici, uneori nu apare durerea).

**Examinare fizică**

Semnele fizice sunt: determinarea pulsurilor periferice (indicele gleznă: braț < 1,0 și < 0,5 în caz de ischemie severă; paloarea de la ridicarea picioarelor și înroșirea tegumentară la coborârea acestora. Pot fi prezente ulcere ischemice sau gangrena.



**Examen de laborator**

Măsurarea presiunii segmentare și ecografia Doppler a pulsurilor periferice înainte și în timpul efortului localizează stenoza; angiografia prin rezonanță magnetică nucleară, angiografia prin tomografie computerizată (CTA) sau arteriografia convențională sunt indicate când se intenționează efectuarea revascularizării mecanice (chirurgical sau percutanat).

**TRATAMENT Arterioscleroza**

Majoritatea pacienților pot fi tratați medical prin: program zilnic de exerciții fizice, îngrijire atentă a picioarelor (în special la pacienții diabetici), tratamentul hipercolesterolemiei și debridarea locală a ulcerărilor. Renunțarea la fumat este esențială. Tratamentul antiplachetar este indicat pentru ameliorarea prognosticului cardiovascular. Unii pacienți, dar nu toți, raportează ameliorarea simptomelor cu tratament medicamentos (cilostazol sau pentoxifilină). În cazul pacienților cu claudicație severă, durere în repaus sau cangrenă, se recomandă revascularizarea (chirurgie reconstructivă arterială sau angioplastie transluminală percutanată (plasarea de stent).

**ALTE BOLI CARE AFECTEAZĂ FLUXUL ARTERIAL PERIFERIC****Ocluzia arterială acută**

Sursele cele mai frecvente de emboli arteriali sau vegetații sunt cordul și aorta; mai rar, ocluzia arterială acută poate fi produsă în mod paradoxal de un tromb venos printr-un șunt intracardiac dreapta-stânga.

**Anamneză**

Debut brusc al durerii sau al paresteziilor într-o extremitate, în absența unui istoric anterior de claudicație.

**Examinare fizică**

Evidențiază puls absent, paloare și scăderea temperaturii extremității afectate distal de ocluzie. Leziunea este identificată prin angiografie.

**TRATAMENT Embolia arterială**

Constă în administrarea i.v. de heparină pentru a preveni creșterea și propagarea trombului. În cazul ischemiei severe acute se recomandă intervenție imediată de embolectomie endovasculară sau chirurgicală. Tratamentul trombolitic (de exemplu, activator tisular al plasminogenului, reteplază sau tenecteplază) este adeseori eficace dacă ocluzia arterială acută este cauzată de un tromb format pe un vas aterosclerotic sau pe o grefă de bypass arterial.

**Ateroembolia**

Reprezintă o subcategorie a ocluziei arteriale acute, caracterizată prin mobilizarea de multiple mici depozite de fibrină, plachete și colesterol de la nivelul leziunilor aterosclerotice sau al zonelor anevrismelor proximale; în mod tipic apare după proceduri intraarteriale. În funcție de localizare, poate determina accident vascular cerebral, insuficiență renală sau durere și sensibilitate în țesutul afectat de embolie. Ocluzia vaselor degetelor conduce la apariția sindromului „degetului albastru” care poate progresa către necroză și cangrenă. Tratamentul este de susținere; pentru episoadele repetate de ateroembolie se recomandă intervenție chirurgicală, pentru a extirpa sau șunta vasul aterosclerotic sau anevrismul.

**TABELUL 135-1** Clasificarea fenomenului Raynaud

Fenomen Raynaud primar sau idiopatic: boala Raynaud

Fenomen Raynaud secundar

Boli vasculare de colagen: sclerodermie, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, dermatomiozită, polimiozită

Boli arteriale ocluzive: ateroscleroză a extremităților, tromboangeită obliterantă, ocluzie arterială acută, sindrom de compresie a aperturii toracice

Hipertensiune pulmonară

Boli neurologice: afecțiuni ale discurilor intervertebrale,iringomieliie, tumori ale măduvei spinării, accidente vasculare cerebrale, poliomielită, sindrom de tunel carpian

Discrazii sangvine: aglutinine la rece, crio globulinemie, crio fibrinogenemie, boli mieloproliferative, macroglobulinemia Waldenström

Traumatisme: leziuni cauzate de vibrații, sindromul lucrătorului cu ciocanul pneumatic, șocuri electrice, leziuni produse de frig, afecțiuni cauzate de dactilografiere sau de cântatul la pian

Medicamente: derivați de ergotamină, metisergid, blocante ale receptorilor beta-adrenergici, bleomicină, vinblastină, cisplatin

**Afecțiuni vasospastice**

Se manifestă prin fenomenul Raynaud, în care expunerea la rece determină răspunsul de colorație trifazic: paloarea digitală, urmată de cianoză și apoi eritem. De obicei, este o afecțiune benignă. Totuși, se suspicionează o cauză subiacentă (**Tabelul 135-1**) dacă apare necroză tisulară, dacă afectarea este unilaterală sau dacă apare după vârsta de 50 de ani.

**TRATAMENT****Afecțiuni vasospastice**

Protejarea extremităților împotriva frigului. Fumatul este interzis. Se pot administra blocante dihidropiridinice (de exemplu, nifedipină XL 30-90 mg p.o. x 4/zi) sau antagoniști  $\alpha_1$ -adrenergici (de exemplu, prazosin 1-5 mg x 3/zi).

**Tromboangeita obliterantă (boala Buerger)**

Este întâlnită de obicei la bărbații tineri, mari fumători. Afectează atât membrele superioare, cât și pe cele inferioare; se caracterizează printr-o reacție inflamatorie nonaterosclerotică a arterelor și a venelor mici, care evoluează către tromboflebită superficială și obstrucție arterială cu ulceratii sau cangrenă a degetelor. Arteriografia evidențiază leziuni segmentare de stenoză cu contur neted la nivelul vaselor distale, adeseori fără boală aterosclerotică proximală. Renunțarea la fumat este obligatorie.

**AFECȚIUNI VENOASE****Tromboflebita superficială**

Este o afecțiune benignă caracterizată prin eritem, sensibilitate și edeme de-a lungul venei afectate. Tratamentul este conservator: aplicare locală de comprese calde, piciorul afectat menținut ridicat și medicamente antiinflamatoare (aspirină). Unele afecțiuni mai severe, ca celulita sau limfangita, pot avea manifestări



**TABELUL 135-2 BOLI ASOCIATE CU RISC CRESCUT DE APARIȚIE A TROMBOZEI VENOASE**

Intervenții chirurgicale: proceduri ortopedice, toracice, abdominale sau genitourinare
Neoplasme: pancreas, plămân, ovar, testicul, tract urinar, sân, stomac
Traumatisme: fracturi ale coloanei vertebrale, pelvisului, femurului, tibiei
Imobilizare: IM acut, ICC, accident vascular cerebral, convalescență postoperatorie
Sarcină: Expunere la estrogen: tratament de substituție sau contracepție
Stări de hipercoagulabilitate: rezistență la proteina C activată, mutație 20210A pentru protrombină, deficiență de antitrombină III, proteină C sau proteină S, disfibrinogenemie, boli mieloproliferative, anticorpi antifosfolipidici, coagulare intravasculară diseminată
Venulite: tromboangită obliterantă, boala Behçet, homocistinurie
Antecedente de tromboză venoasă profundă

asemănătoare, dar se asociază cu febră, frison, limfadenopatie și striuri superficiale de culoare roșie de-a lungul vasului limfatic inflammat.

### **Tromboză venoasă profundă**

Este o afecțiune mai gravă, care poate duce la embolie pulmonară (Cap. 142). Este mai frecventă la pacienții imobilizați la pat, la cei cu boli cronice debilitante și neoplasme (Tabelul 135-2).

### **Anamneză**

Se relevă prezența durerii sau a disconfortului la nivelul gambei sau al coapsei, de obicei unilaterală; poate fi asimptomatică, embolia pulmonară fiind primul semn.

### **Examinare fizică**

Adeseori este normală; uneori poate fi prezent edemul sau sensibilitatea la palpare profundă, de-a lungul venei afectate.

### **Examene de laborator**

Testarea D-dimer este sensibilă, dacă nu specifică pentru diagnostic. Mai utilă pentru punerea diagnosticului este ecografia Doppler [mai sensibilă pentru TVP proximală, mai puțin sensibilă pentru TVP a gambei]. Venografia este rareori recomandată. RMN-ul poate fi util pentru diagnosticul TVP proximale, al TVP la nivelul venelor pelviene sau al venei cave superioare sau inferioare.

## **TRATAMENT Afecțiuni venoase**

Tratamentul indicat este cel anticoagulant sistemic cu heparină [5000-10 000 U în bolus, apoi perfuzie continuă cu menținerea TTPa la 2 x normal (sau se utilizează o normogramă: 80 U/kg în bolus, urmat de o perfuzie inițială cu 18 (U/kg)/oră)] sau cu heparină cu greutate moleculară mică (LMWH) (de exemplu, enoxaparina 1 mg/kg s.c. x 2/zi), urmat de warfarină p.o. (se suprapune cu heparina cel puțin 4-5 zile și se continuă cel puțin 3 luni dacă este implicată o venă profundă proximală). Doza de warfarină se ajustează pentru a menține INR 2,0-3,0.

TVP poate fi prevenită prin mobilizare precoce după o intervenție chirurgicală sau administrare de doze mici de heparină nefracționată la pacienții imobilizați o perioadă îndelungată la pat (5000 U s.c. x 2-3/zi) sau LMWH (de exemplu, enoxaparina 40 mg s.c. zilnic); de asemenea, se recomandă folosirea de dispozitive de compresie pneumatică intermitentă. După o intervenție chirurgicală la nivelul genunchiului sau al șoldului se recomandă warfarina (INR 2,0-3,0). LMWH sunt, de asemenea, eficiente în prevenirea TVP după o intervenție chirurgicală sau ortopedică.

### Insuficiența venoasă cronică

Poate fi consecința TVP sau a insuficienței valvulare venoase și se manifestă prin dureri surde cronice care se agravează după ortostatism prelungit, edeme și varice venoase superficiale. Examenul clinic arată eritem, dermatită, hiperpigmentare și celulită recurentă; în vecinătatea maleolelor medială și laterală pot apărea ulcerări cutanate. Tratamentul include ciorapi care realizează compresie progresivă și ridicarea frecventă a piciorului afectat.

### LIMFEDEMUL

Limfedemul se manifestă prin edem nedureros cronic, de obicei localizat la nivelul extremităților inferioare; poate fi primar (ereditar) sau secundar, cauzat de obstrucția sau lezarea canalelor limfatice normale (de exemplu, limfangită recurentă, tumori, filarioză).

#### Examinare fizică

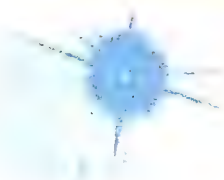
În stadiile timpurii se evidențiază edem important, care lasă godeu; în fazele cronice, membrul devine indurat și *nu* mai lasă godeu. Limfedemul trebuie diferențiat de insuficiența venoasă cronică, ce se caracterizează prin hiperpigmentare, dermatită de stază și dilatații variceale superficiale.

#### Exame de laborator

Pentru a identifica leziunile obstructive se efectuează ecografie, CT sau RMN abdominal și pelvian. Limfangiografia sau limfoscintigrafia (se recomandă rareori) se efectuează pentru a confirma diagnosticul. Dacă edemul este *unilateral*, diagnosticul diferențial cu TVP se face prin studii venoase neinvazive (vezi mai sus).

### TRATAMENT Limfedem

(1) Îngrijirea meticuloasă a picioarelor pentru a preveni apariția infecției, (2) ridicarea frecventă a membrului afectat, (3) folosirea de ciorapi cu efect compresiv progresiv și/sau dispozitive de compresie pneumatică. Diureticele sunt *contraindicate* pentru a preveni depleția volumului intravascular.



Pentru mai multe informații, vezi Creager M. A., Loscalzo J.: Vascular Diseases of the Extremities, cap. 249, p. 2066, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 136

## Hipertensiunea pulmonară

### Definiție

Hipertensiunea pulmonară reprezintă creșterea anormală a presiunii în artera pulmonară, cauzată de afecțiuni parenchimatoase sau vasculare pulmonare, de creșterea presiunilor de umplere la nivelul cordului stâng sau de o combinație a acestor factori. În **Tabelul 136-1** sunt listate cauzele de hipertensiune pulmonară.

### Simptome

Acestea sunt: dispnee de efort, oboseală, durere anginoasă (din cauza ischemiei VD), sincopă și edem periferic.

**TABELUL 136-1 CATEGORII DE HIPERTENSIUNE PULMONARĂ**

#### 1. Hipertensiune arterială pulmonară

Idiopatică

Boli vasculare de collagen (de exemplu, sindromul CREST, sclerodermie, LES, AR)

Șunturi congenitale între circulația sistemică și pulmonară (de exemplu, defect septal ventricular, canal arterial persistent, defect septal atrial)

Hipertensiune portală

Infecție cu HIV

Medicamente sau toxine (de exemplu, fenfluramine)

#### 2. Hipertensiune venoasă pulmonară

Disfuncție de VS sistolică sau diastolică

Valvulopatie cardiacă stângă

Obstrucție venoasă pulmonară

#### 3. Boală pulmonară hipoxemică

Boală pulmonară obstructivă cronică

Boală pulmonară interstițială

Tulburări respiratorii prezente în timpul somnului

Boli asociate cu hipoventilație cronică

#### 4. Boală pulmonară cronică tromboembolică

Embolie pulmonară cronică

Embolie pulmonară nontrombotică (de exemplu, tumori sau corpi străini)

#### 5. Diverse

Sarcoidoză

Histiocitoză X

Schistosomiază

**Abrevieri:** CREST, calcinoză, fenomen Raynaud, leziune esofagiană, sclerodactilie și telangiectazie (sindrom).

### Examinare fizică

Evidențiază creșterea presiunii venoase jugulare, palparea unui impuls produs de VD,  $P_2$  accentuat,  $S_4$  de partea dreaptă, insuficiență tricuspidiană. Cianoza periferică și edemul sunt manifestări mai tardive.

### Investigații paraclinice

Pe *radiografia toracică* se observă dilatația arterelor pulmonare centrale. *Electrocardiograma* arată hipertrofie de VD și AD. *Ecocardiograma* arată lărgirea VD și a AD. Presiunea sistolică în VD poate fi estimată prin înregistrarea Doppler a unui jet de insuficiență tricuspidiană (**Cap. 120**). *Testele funcționale pulmonare* identifică afecțiunea pulmonară obstructivă sau restrictivă subiacentă; afectarea capacității de difuzie a CO este frecventă. *CT toracic* este metoda de elecție pentru diagnosticarea bolilor pulmonare restrictive sau a bolii pulmonare tromboembolice. *Nivelul ANA* este crescut în bolile de colagen. *Testarea HIV* trebuie efectuată la pacienții cu risc. *Cateterizarea cardiacă* evaluează cu exactitate presiunea în artera pulmonară, debitul cardiac, rezistența vasculară pulmonară și identifică șunturile vasculare congenitale subiacente; în timpul acestei proceduri, trebuie evaluat răspunsul la administrarea unui vasodilatator cu durată scurtă de acțiune.

În **figura 136-1** este redat algoritmul de investigare a unui pacient cu hipertensiune pulmonară neexplicată.

## HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PULMONARĂ IDIOPATICĂ (IPAH)

IPAH este o formă rară (2 cazuri/un milion de indivizi), dar foarte gravă de hipertensiune pulmonară. Majoritatea pacienților sunt diagnosticați în decadele a patra și a cincea de viață; femeile sunt afectate mult mai frecvent decât bărbații; 20% dintre cazuri sunt familiale. Simptomul major este dispneea, adeseori cu debut insidios. Supraviețuirea medie fără tratament este < 3 ani.

### Examinarea fizică

Evidențiază unda *a* proeminentă la înregistrarea pulsului jugular, impuls produs de VD,  $S_2$  cu accentuarea componentei pulmonare  $P_2$ . Evoluția terminală se caracterizează prin semne de insuficiență cardiacă dreaptă.

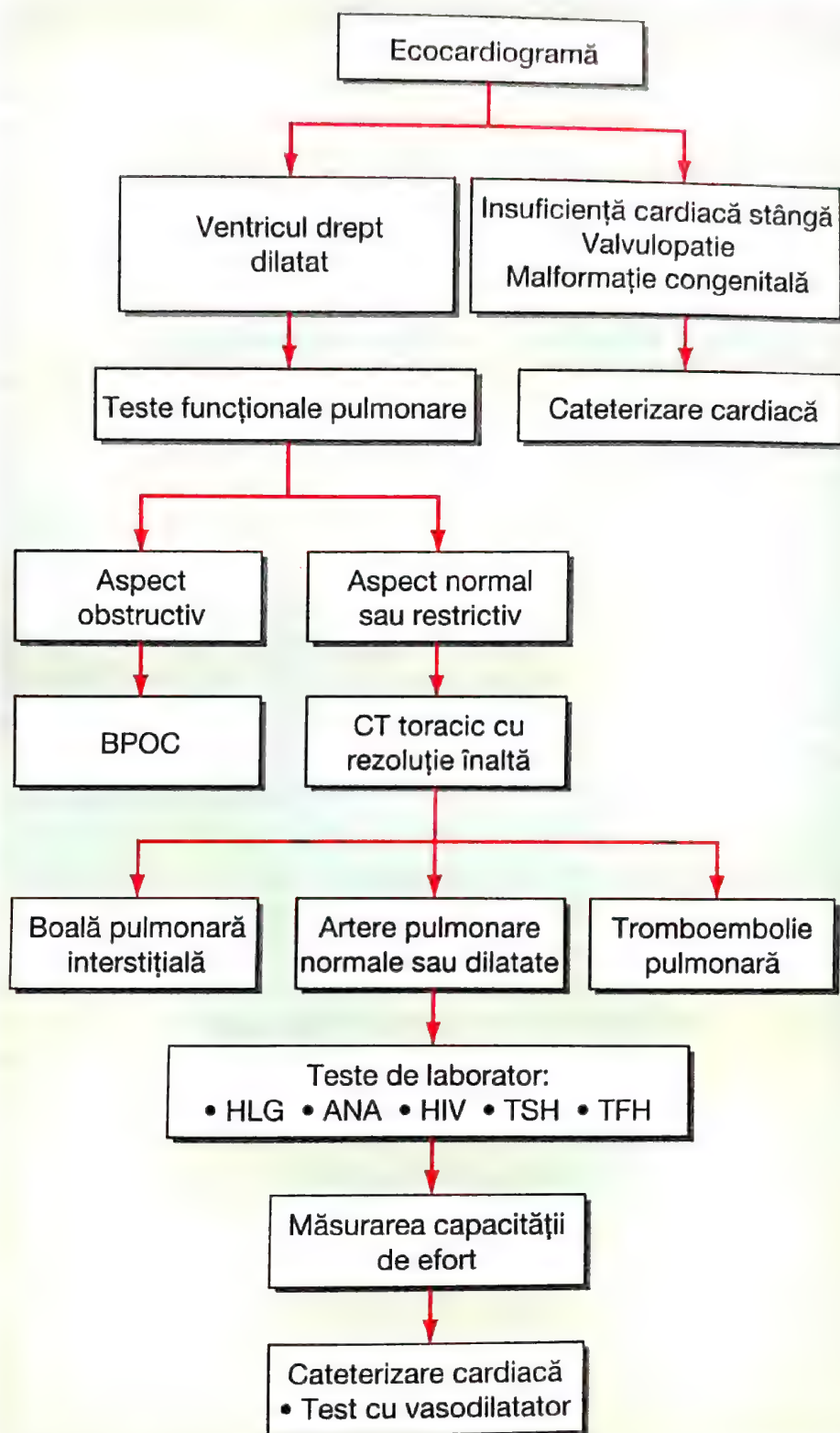
### Investigații paraclinice

*Radiografia toracică* evidențiază hipertrofia VD și a arterei pulmonare centrale. *TFP*: de obicei normale sau arată un defect restrictiv ușor. *ECG-ul* arată: hipertrofie și dilatație de VD și deviație axială dreaptă. *Ecocardiograma* evidențiază dilatație de AD și VD și insuficiență tricuspidiană.

### Diagnosticul diferențial

Trebuie luate în considerare alte afecțiuni cardiace, pulmonare și ale vaselor pulmonare. Studiile funcției pulmonare identifică boala pulmonară cronică ce cauzează hipertensiunea pulmonară și cordul pulmonar. Trebuie excluse bolile interstițiale (TEP, CT) și hipertensiunea hipoxică pulmonară (gaze arteriale sangvine,  $SO_2$ ). Scintigrafia de perfuzie pulmonară trebuie efectuată pentru a exclude embolia pulmonară cronică (EP). Rareori, hipertensiunea pulmonară este determinată de anumite infestații parazitare (schistosomiaza, filariaza). Bolile cardiovasculare care trebuie excluse sunt: stenoza arterei pulmonare, stenoza de valvă pulmonară, șuntul ventricular și atrial cu boală vasculară pulmonară secundară (sindromul Eisenmenger) și stenoza mitrală silențioasă clinic.





**FIGURA 136-1** Algoritm pentru investigarea unui pacient cu hipertensiune pulmonară neexplicată. La un pacient cu manifestări clinice care sugerează hipertensiune pulmonară, trebuie investigate toate etiologiile potențiale și bolile asociate. ANA, anticorpi antinucleari, BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; HIV, virusul imunodeficienței umane; HLG, hemoleucogramă; TFH, teste funcționale hepatice; TSH, hormonul de stimulare tiroidiană.

## TRATAMENT

## Hipertensiunea arterială pulmonară

Constă în limitarea activității fizice, diuretice pentru edemele periferice, suplimentarea cu  $O_2$  dacă  $PO_2$  este redusă și tratament anticoagulant cronic cu warfarină (obiectivul este  $INR = 2,0-3,0$ ).

Dacă vasodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune au efecte benefice în cursul cateterizării cardiace, pacientul poate fi tratat cu doze mari de *blo-cante ale canalelor de calciu* (de exemplu, nifedipină până la 240 mg/zi sau amlodipină până la 20 mg/zi); pacientul trebuie monitorizat, deoarece pot apărea: hipotensiune arterială și agravarea insuficienței cardiace drepte.

Alte terapii adiționale pentru PAH sunt:

1. Antagoniștii receptorilor pentru endotelină: *bosentan* (62,5 mg p.o. x 2/zi x o lună, apoi 125 mg p.o. x 2/zi) și *ambrisentan* (5-10 mg/zi); îmbunătățesc semnificativ toleranța la efort. Trebuie monitorizate transaminazele hepatice. Bosentanul este contraindicat la pacienții care fac tratament cu ciclosporină (care crește nivelul plasmatic de bosentan) sau gliburid (combinația este asociată cu creșterea transaminazelor hepatice).
2. Inhibitorii de 5-fosfodiesterază: *sildenafil* (20-80 mg p.i. x 3/zi) și *tadalafil* (40 mg/zi) ameliorează toleranța la efort în PAH. Nu se administrează la pacienții care fac tratament cu nitrați, deoarece poate apărea hipotensiune arterială marcată.
3. Prostaglandinele: *iloprost* (se administrează pe cale inhalatorie), *epoprostenol* (în perfuzie continuă) și *treprostinil* (se poate administra i.v., s.c. sau pe cale inhalatorie) – ameliorează simptomele, toleranța la efort și, în cazul epoprostenolului, speranța de viață. Efectul secundar cel mai frecvent este înroșirea tegumentului.

Pentru anumiți pacienți cu insuficiență cardiacă dreaptă persistentă, se poate lua în considerare transplantul de plămâni.

Pentru mai multe informații, vezi Rich S.: Pulmonary Hypertension, cap. 250, p. 2076, în HPIM-18.



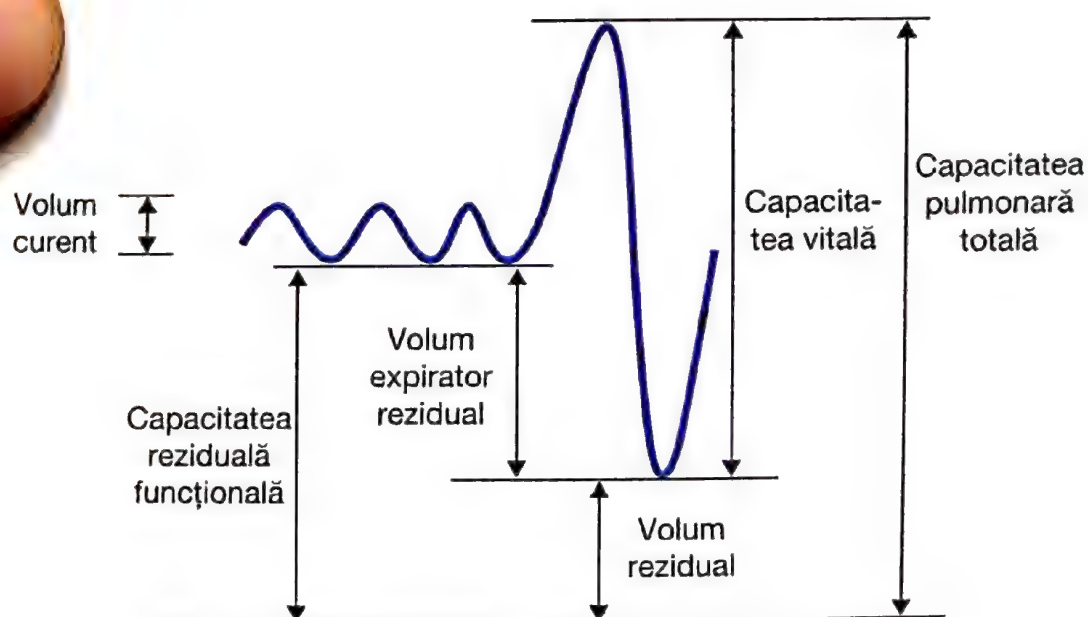
## CAPITOLUL 137

Funcția respiratorie și  
procedurile de diagnostic  
pulmonar

Clasele cele mai importante de boli pulmonare includ: bolile pulmonare obstructive (de exemplu, astmul bronșic, boala pulmonară obstructivă cronică și bronșiectazia), bolile pulmonare restrictive (de exemplu, bolile pulmonare interstițiale, anomaliiile peretelui toracic și bolile neuromusculare) și bolile vasculare (de exemplu, tromboembolia pulmonară și hipertensiunea arterială pulmonară). Sistemul respirator este format din plămâni, peretele toracic, circulația pulmonară și sistemul nervos central. Există trei tipuri de tulburări fiziologice ale sistemului respirator care apar în diferitele afecțiuni pulmonare: ale funcției ventilatorii, ale circulației pulmonare și ale schimbului gazos.

## Alterarea funcției ventilatorii

Ventilația este procesul prin care se realizează umplerea alveolelor cu aer. Testele funcționale pulmonare sunt utilizate pentru evaluarea funcției ventilatorii. Clasificarea volumelor respiratorii, care se măsoară prin testarea funcției pulmonare, este redată în Fig. 137-1. Spirometria implică expirația forțată de la capacitatea pulmonară totală (CPT) la volumul rezidual (VR). Pentru înregistrarea spirogramei, importante sunt volumul de gaz expirat în prima secundă a expirației (volumul expirator maxim/secundă – VEMS) și capacitatea vitală



**FIGURA 137-1** Volumele pulmonare reprezentate printr-o curbă spirometrică (spirogramă).

forțată (CVF). Fluxurile expiratorii pot fi reprezentate în raport cu volumele pulmonare, obținându-se o curbă debit-volum. Platoul curbei inspiratorii pe bucla debit-volum sugerează o obstrucție extratoracică semnificativă a căilor respiratorii, în timp ce platoul curbei expiratorii sugerează o obstrucție intratoracică semnificativă a căilor respiratorii. Alte volume pulmonare, inclusiv CPT și VR, se măsoară în condiții statice utilizând diluția cu heliu sau pletismografia corporală. Volumele pulmonare și fluxurile respiratorii se interpretează comparând valorile găsite cu valorile corespunzătoare vârstei, înălțimii, sexului și rasei pacientului.

Există două tipuri majore de disfuncție ventilatorie, stabilite pe baza testelor funcționale respiratorii: restrictiv și obstructiv (Tabelele 137-1 și 137-2). Tipul obstructiv este determinat de reducerea raportului VEMS/CVF (cu anormalul definit la un prag  $< 0,7$ ); gravitatea obstrucției este determinată de nivelul

**TABELUL 137-1 TIPURI DE DIAGNOSTIC PENTRU BOLILE RESPIRATORII FRECVENTE**

**Afecțiuni obstructive**

Astm bronșic	Bronșiectazie
Boală pulmonară obstructivă cronică	Fibroză chistică
	Bronșiolită

**Afecțiuni restrictive-parenchimotoase**

Sarcoidoză	Pneumoconiază
Fibroză pulmonară idiopatică	Boală pulmonară interstițială cauzată de expunere la medicamente toxice sau radiații
Pneumonită interstițială descuamativă	Asbestoză

**Afecțiuni restrictiv-extraparenchimotoase**

Neuromusculare	Ale cutiei toracice
Pareză/paralizie diafragmatică	Cifoscolioză
Miastenia gravis	Obezitate
Sindromul Guillain-Barré	Spondilită anchilopoietică
Distrofii musculare	Revărsat pleural cronic

Leziuni ale coloanei cervicale

Scleroză laterală amiotrofică

**Afecțiuni pulmonare vasculare**

Embolie pulmonară	Hipertensiune arterială pulmonară
-------------------	-----------------------------------

**Afecțiuni neoplazice**

Carcinom bronhogenic (cu celulele mici sau fără celule mici)	Cancer pulmonar metastatic
--	----------------------------

**Afecțiuni infecțioase**

Pneumonie	Traheită
	Bronșită



**TABELUL 137-2 ALTERAREA FUNCȚIEI VENTILATORII ÎN DIFERITELE CATEGORII DE BOLI PULMONARE**

	CPT	VR	CV	VEMS/CVF
Obstructivă	N spre ↑	↑	↓	↓
Restrictivă				
Prin afectarea parenchimului pulmonar	↓	↓	↓	N spre ↑
Prin afectarea extraparenchima- toasă – pareză neuromusculară	↓	Variabil	↓	Variabil
Prin afectarea parenchimotoasă – deformarea peretelui toracic	↓	Variabil	↓	N

*Abrevieri:* N, normal; pentru alte prescurtări, vezi textul.

scăderii CVF. CPT este normală sau crescută în boala obstructivă, iar VR este crescut. În boala obstructivă gravă, CVF este adesea scăzută.

În tipul restrictiv, volumele pulmonare sunt scăzute, în special CPT. În formele parenchimotoase, VR este, de asemenea, scăzut, dar raportul VEMS/CVF este normal. Dacă etiologia este extraparenchimotoasă, de exemplu în slăbiciunea neuromusculară sau anomalii ale peretelui toracic, impactul asupra VR și asupra raportului VEMS/CVF este mult mai variabil. Slăbiciunea musculaturii respiratorii poate fi evaluată prin măsurarea debitelor maxime inspirator și expirator.

### **Perturbări ale circulației pulmonare**

Vasele pulmonare primesc integral debitul de sânge al ventriculului drept (aproximativ 5 L/minut) la presiune scăzută. Presiunea normală medie din artera pulmonară (PAP) este de 15 mmHg. Când crește debitul cardiac, rezistența vasculară pulmonară (PVR) scade în mod normal, ducând doar la o creștere redusă a PAP.

Evaluarea funcției circulatorii a patului vascular pulmonar depinde de măsurarea presiunilor în vasele pulmonare și a debitului cardiac. Rezistența vasculară pulmonară crește în caz de hipoxemie (din cauza vasoconstricției), de trombi intraluminali (din cauza scăderii secțiunii transversale a lumenului vascular prin obstrucție) sau în caz de distrugere a vaselor mici pulmonare (din cauza fibrozei sau a deteriorării pereților alveolari).

Toate bolile aparatului respirator care determină hipoxemie sunt potențial capabile să provoace hipertensiune pulmonară. Pacienții cu hipoxemie prelungită dată de bolile cronice pulmonare obstructive sau interstițiale, de afecțiuni ale peretelui toracic ori de sindromul hipoventilație-apnee în somn, la obezi, sunt predispuși în mod special la hipertensiune pulmonară. În bolile care interesează nemijlocit vasele pulmonare, ca în emboliile pulmonare recurente, scăderea secțiunii peretelui vascular este principalul mecanism care duce la creșterea PVR, hipoxemia jucând un rol secundar.

### **Alterări ale schimburilor gazoase**

Funcțiile principale ale aparatului respirator constau în îndepărtarea CO<sub>2</sub> din sângele care intră în circulația pulmonară și în furnizarea de O<sub>2</sub> sângelui

care părăsește circulația pulmonară. Volumul curent normal este de aproximativ 500 mL, iar frecvența respiratorie normală este de aproximativ 15 respirații/minut, ventilația totală pe minut fiind de aproximativ 7,5 L. Din cauza existenței spațiului mort, ventilația alveolară este de circa 5 L/minut. Schimbul de gaze depinde mai mult de ventilația alveolară decât de ventilația totală pe minut.

Presiunea parțială a  $\text{CO}_2$  în sângele arterial ( $\text{Pa}_{\text{CO}_2}$ ) este direct proporțională cu cantitatea de  $\text{CO}_2$  produsă pe minut ( $\dot{V}_{\text{CO}_2}$ ) și invers proporțională cu ventilația alveolară (VA) conform relației:

$$\text{Pa}_{\text{CO}_2} = 0,863 \times \dot{V}_{\text{CO}_2} / \dot{V}_A$$

Mișcarea adecvată a gazelor între alveole și capilarele pulmonare prin difuziune este necesară pentru schimbul gazos normal. Difuziunea este testată prin măsurarea capacității de difuziune a plămânului pentru o concentrație scăzută (și sigură) a monoxidului de carbon ( $\text{D}_{\text{PCO}}$ ) printr-o singură respirație, oprită apoi pentru 10 secunde. Valoarea măsurată pentru  $\text{D}_{\text{RCO}}$  este supusă unei corecții care să țină seama de nivelul hemoglobinei. Anomaliile difuziunii duc rareori la hipoxemie arterială în repaus, dar pot cauza hipoxemie la efort. Un defect ventilator cu reducerea  $\text{D}_{\text{PCO}}$  sugerează o boală pulmonară parenchimatousă. Boala pulmonară vasculară se caracterizează prin spirometrie normală, volume pulmonare normale și  $\text{D}_{\text{PCO}}$  redusă. Schimbul gazos depinde foarte mult și de concordanța dintre ventilație și perfuzie.

Evaluarea schimbului gazos se efectuează în mod obișnuit prin măsurarea gazelor sângelui arterial (presiunile parțiale ale  $\text{O}_2$  și  $\text{CO}_2$ ). Conținutul în  $\text{O}_2$  al sângelui se determină adăugând cantitatea de  $\text{O}_2$  din plasmă la cea legată de hemoglobină. Calcularea diferenței  $\text{O}_2$  alveolar- $\text{O}_2$  arterial [sau gradientul (A-a)] oferă informații utile când se evaluează modificările schimbului gazos. Gradientul (A-a) normal este  $< 15$  mmHg la persoanele cu vârstă  $< 30$  de ani, dar crește odată cu vârsta. Pentru a determina diferența alveolo-arterială în oxigen trebuie calculată mai întâi  $\text{P}_{\text{O}_2}$  alveolară ( $\text{Pa}_{\text{CO}_2}$ ):

$$\text{PAO}_2 = \text{FIO}_2 \times (\text{PB} - \text{P}_{\text{H}_2\text{O}}) - \text{Pa}_{\text{CO}_2} / \text{R}$$

Unde  $\text{F}_{\text{IO}_2}$  = concentrația fracțională în  $\text{O}_2$  a aerului inspirat (0,21 în aerul camerei);  $\text{P}_b$  = presiunea atmosferică (760 mmHg la nivelul mării);  $\text{P}_{\text{H}_2\text{O}}$  = presiunea vaporilor de apă (47 mmHg când aerul este saturat complet la  $37^\circ\text{C}$ ); R = coeficientul respirator (raportul dintre producerea de  $\text{CO}_2$  și consumul de oxigen, de obicei egal cu 0,8). Hipoxemia arterială severă apare rareori în stare pură din cauza hipoventilației alveolare când se respiră aer la nivelul mării. Gradientul (A-a) se calculează prin diferența dintre  $\text{P}_{\text{AO}_2}$  și  $\text{Pa}_{\text{O}_2}$ .

Gradul eliminării  $\text{CO}_2$  se apreciază prin presiunea parțială a  $\text{CO}_2$  în sângele arterial ( $\text{Pa}_{\text{O}_2}$ ). Puls-oximetria este o metodă accesibilă, larg folosită și neinvazivă pentru a evalua saturația în  $\text{O}_2$ , dar nu oferă informații despre  $\text{Pa}_{\text{CO}_2}$ . Alte limitări ale puls-oximetriei sunt: are sensibilitate scăzută la schimbările oxigenării când  $\text{Pa}_{\text{O}_2}$  este  $> 60$  mmHg, apar probleme în obținerea unui semnal adecvat când perfuzia cutanată este scăzută și nu are capacitatea de a deosebi oxihemoglobina de alte forme de hemoglobină (carboxihemoglobina și methemoglobina).

### Mecanismele funcției respiratorii anormale

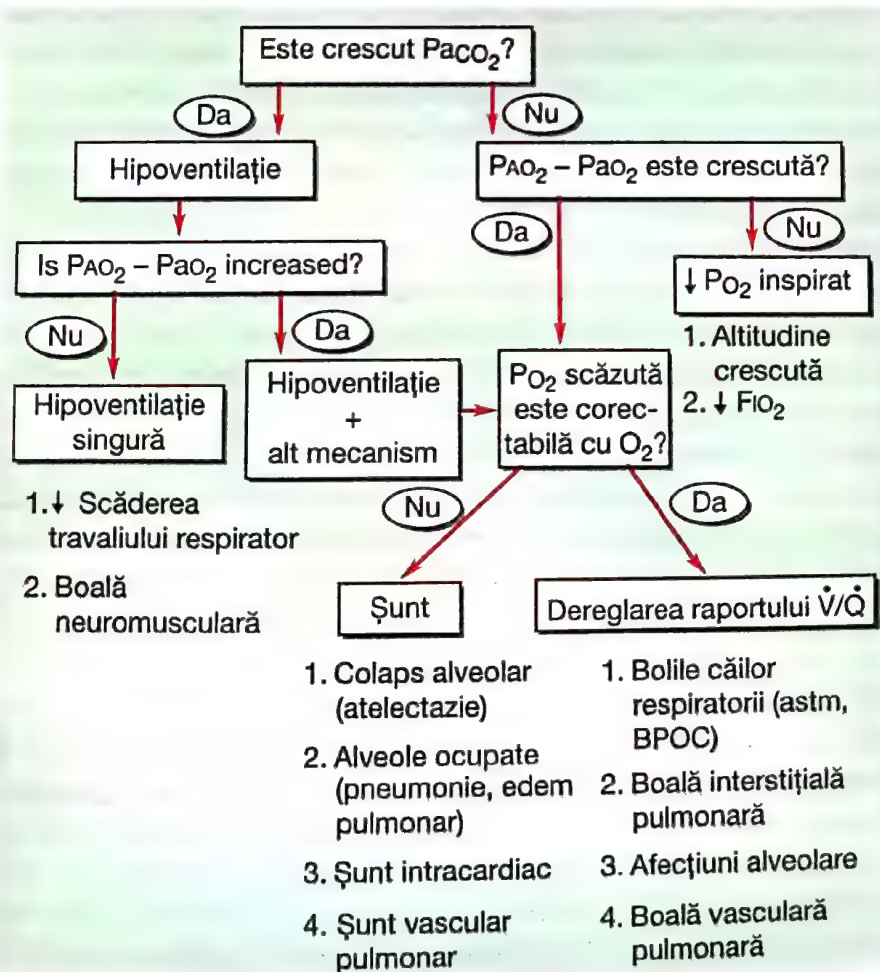
Cele patru mecanisme de bază ale hipoxemiei sunt: (1) scăderea  $\text{P}_{\text{O}_2}$  inspirat; (2) hipoventilația, (3) șuntul și (4) dereglarea raportului ventilație/perfuzie.



Scăderea  $P_{O_2}$  inspirat (de exemplu, altitudine ridicată) și hipoventilația (caracterizată prin creșterea  $Pa_{CO_2}$ ) scad oxigenarea arterială prin reducerea oxigenării alveolare; deci gradientul (A-a) este normal. Șuntul (de exemplu, șunt intracardiac) determină hipoxemie prin ocolirea capilarelor alveolare. Șuntul se asociază cu un gradient (A-a) crescut și este relativ refractar la suplimentarea aportului de  $O_2$ . Dereglarea raportului ventilație/perfuzie este cea mai importantă cauză de hipoxemie; se asociază cu un gradient (A-a) crescut, dar suplimentarea cu  $O_2$  corectează hipoxemia prin creșterea conținutului de  $O_2$  provenit din zonele cu raport ventilație/perfuzie scăzut. Un algoritm al modului de abordare a pacientului cu hipoxemie este ilustrat în Fig. 137-2.

Hipercapnia este cauzată de ventilația alveolară insuficientă. Factorii cauzatori potențiali sunt: (1) producția crescută de  $CO_2$ , (2) scăderea traverării ventilator, (3) disfuncții ale pompei respiratorii sau creșterea rezistenței căilor respiratorii și (4) ineficiența schimbului respirator (spațiu mort crescut sau raport ventilație/perfuzie dereglat).

Deși alterarea mecanismelor difuziunii este rar responsabilă de hipoxemie în repaus, evaluarea  $D_{LCO}$  se folosește frecvent pentru determinarea integrității funcționale a membranei alveolo-capilare. Bolile care interesează numai căile respiratorii în general nu scad  $D_{LCO}$ , în timp ce bolile pulmonare interstițiale, emfizemul și bolile pulmonare vasculare influențează  $D_{LCO}$ .  $D_{LCO}$  este mai crescut în hemoragia alveolară, astmul bronșic și insuficiența cardiacă congestivă.



**FIGURA 137-2** Diagrama modului de diagnosticare a unui pacient cu hipoxemie. BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică. (După S. E. Weinberger: *Principles of Pulmonary Medicine*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Saunders, 2004.)

**■ STUDII NEINVAZIVE****Radiografia**

Radiografia toracelui, care include în general atât incidența posteroanterioră, cât și laterală, este frecvent primul studiu diagnostic la pacientul care se prezintă la medic cu simptome respiratorii. Cu unele excepții (de exemplu, pneumotoraxul), radiografia toracică nu este suficient de specifică pentru a stabili diagnosticul; în schimb, este utilă pentru detectarea bolii, stabilirea extinderii acesteia și orientarea către alte investigații. În cazul bolilor pulmonare difuze, poate fi utilă la identificarea caracterului alveolar, interstițial sau modular. De asemenea, poate detecta efuziunea pleurală și pneumotoraxul, ca și modificările din hil și mediastin. Incidențele în decubit lateral sunt utilizate pentru a estima cantitatea de lichid pleural curgând liber.

CT toracică este utilizată pe scară largă pentru a clarifica modificările detectate prin radiografie toracică. Avantajele acestei metode față de radiografie sunt: (1) capacitatea de a deosebi structurile suprapuse din cauza secțiunilor transversale; (2) caracterizare superioară a densității tisulare, ceea ce permite evaluarea cu acuratețe a dimensiunilor și a densității nodulilor pulmonari și îmbunătățirea identificării unei afecțiuni adiacente peretelui toracic, cum ar fi boala pleurală; (3) utilizând suplimentar substanță de contrast, are capacitatea de a distinge structurile vasculare de cele nevasculare, foarte important în evaluarea modificărilor hilare și mediastinale; (4) CT cu angiografie detectează embolia pulmonară; (5) cu CT cu rezoluție înaltă, detaliul care poate fi văzut permite o mai bună recunoaștere a bolilor parenchimotoase și ale căilor aeriene, cum ar fi emfizemul, bronșiectaziile, carcinomatoza limfangitică și boala parenchimotoasă difuză.

Pentru evaluarea bolilor respiratorii, sunt utilizate și alte tehnici imagistice. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este în general mai puțin folosită decât CT în examinarea aparatului respirator, dar poate fi utilă ca studiu nonradioactiv, pentru evaluarea patologiei cardiovasculare intratoracice și pentru a deosebi structurile vasculare de cele nevasculare fără a utiliza substanță de contrast i.v. Ecografia nu este utilă pentru evaluarea parenchimului pulmonar, dar este de ajutor pentru detectarea anomaliilor pleurale și pentru a ghida poziționarea acului pentru prelevarea de lichid în toracocenteză. Angiografia pulmonară vizualizează sistemul arterial pulmonar pentru detectarea embolismului pulmonar, dar a fost înlocuită de CT cu angiografie.

**Studii imagistice nucleare**

Studiul raportului ventilație-perfuzie (V/Q) este realizat pentru a evalua embolismul pulmonar, dar a fost înlocuit cu CT-angiografia. Tomografia cu emisie de pozitron (PET) evaluează asimilarea și metabolismul analogului de glucoză marcat radioactiv. Deoarece leziunile maligne au de obicei o activitate metabolică crescută PET, în special combinat cu CT (PET/CT), este utilizată pentru a evalua potențialii noduli pulmonari maligni și pentru a stadializa cancerul pulmonar, dar nu poate detecta leziuni cu diametrul < 1 cm; rezultatele fals-negative pentru malignitate pot fi date de leziuni cu activitate metabolică scăzută, de exemplu, carcinomul cu celule bronhoalveolare. Rezultate fals-negative se observă în cazul afecțiunilor inflamatorii (de exemplu, pneumonia).




### Examenul sputei

Sputa poate fi colectată fie prin expectorație spontană, fie prin inhalarea unui aerosol iritant (de exemplu, soluție salină hipertonică). Sputa conține celule epiteliale bronșice și macrofage alveolare, ceea ce o deosebește de salivă, care conține celule epiteliale scuamoase. Examenul sputei include: inspecția pentru prezența de sânge, culoare și miros, alături de colorația Gram și culturi bacteriene de rutină. Culturile bacteriene din sputa expectorată pot fi compromise prin contaminare cu flora orofaringiană. Sputa poate fi prelucrată pentru o varietate de alți agenți patogeni (incluzând micobacterii, virusuri și fungi). Probele de spută introduse în soluție salină hipertonică pot fi colorate pentru a detecta prezența *Pneumocystis jiroveci*. Colorația citologică a sputei se utilizează ca test inițial de screening pentru cancer.

## ■ PROCEDURI INVAZIVE

### Bronhoscopia



Bronhoscopia este o procedură care permite vizualizarea directă a arborelui bronșic, de obicei până la nivel subsegmental. În cele mai multe cazuri, se utilizează bronhoscopia cu fibră optică, dar bronhoscopia cu bronhoscop rigid este recomandată în anumite circumstanțe, de exemplu, hemoragia masivă sau recuperarea unui corp străin. Bronhoscopia cu fibră optică flexibilă permite vizualizarea căilor aeriene; identificarea anomaliilor endobronșice, inclusiv tumori și sursa sângerării, și colectarea de probe diagnostice prin lavaj, periaj și biopsie. Lavajul presupune instilarea unei soluții saline printr-un canal al bronhoscopului până pe suprafața leziunii; o parte din lichid este colectată prin suțione prin bronhoscop și materialul recuperat este analizat pentru celulele (citologice) sau microorganisme. Periajul permite recoltarea de material de pe suprafața unei leziuni endobronșice sau de pe o masă sau infiltrat situat mai distal (posibil cu ghidaj fluoroscopic) pentru examen citologic sau microbiologic. Cleștele de biopsie este folosit pentru a obține probe din leziunile endobronșice sau poate depăși țesutul alveolar peribronșic (adeseori cu ghidaj fluoroscopic) pentru a obține probe din țesutul pulmonar situat mai profund. Biopsia transbronșică este în mod particular utilă în diagnosticul proceselor infecțioase difuze, al metastazării limfagice a cancerului și al bolii granulomatoase. Complicațiile biopsiei transbronșice sunt: sângerarea și pneumotoraxul.

Lavajul bronhoalveolar (BAL) este o procedură adjuvantă pentru bronhoscopia cu fibră optică, care permite colectarea de celule și lichid din spațiile aeriene distale. Cu bronhoscopul oprit într-o cale aeriană subsegmentară, se instilează soluție salină, apoi, prin suțione, se recuperează o parte a lichidului instilat, care este supus analizei citologice, microbiologice și a numărului de celule. BAL este utilă mai ales pentru diagnosticul pneumoniei cu *P. jiroveci* și al altor infecții.

O altă modalitate bronhoscopică de a obține probe de țesut din zonele adiacente traheei și bronhiilor mari, pentru evaluarea citologică a cancerului, este aspirația transbronșică pe ac (TBNA). TBNA poate fi suplimentată cu ecografia endobronșică (EBUS), care permite aspirația ghidată a ganglionilor limfatici mediastinali și hilari.

### Aspirația percutantă pe ac

Se introduce un ac prin peretele toracic într-o leziune pulmonară în scopul aspirării de material pentru studii citologice și microbiologice. Procedura

este realizată de obicei sub ghidaj CT. Din cauza dimensiunilor mici ale probei obținute, eroarea de prelevare reprezintă o limită a acestei proceduri.

### **Toracocenteza**

Toracocenteza trebuie efectuată ca pas inițial în evaluarea pleureziei de etiologie incertă. Analiza lichidului pleural poate determina etiologia efuziunii ([Cap. 144](#)). Prelevarea de lichid pleural în caz de pleurezie masivă ameliorează dispneea.

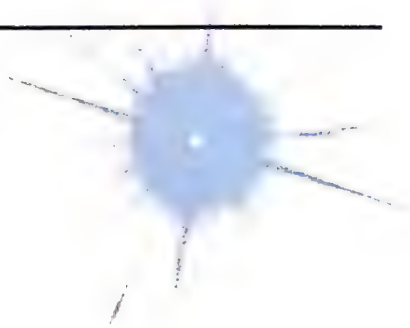
### **Mediastinoscopia**

Biopsia tisulară a maselor mediastinale sau a ganglionilor limfatici este adesea foarte importantă pentru diagnosticul și stadializarea cancerului. Mediastinoscopia se efectuează prin abordare suprasternală, prin inserția unui mediastinoscop rigid cu ajutorul căruia se obțin probe de țesut. Ganglionii aortopulmonari se prelevează prin mediastinotomie parasternală.

### **Chirurgia toracică video-asistată**

Chirurgia toracică video-asistată (VATS), numită și toracoscopie, este utilizată pe scară largă pentru diagnosticul bolii pleurale, ca și al infiltratelor și al nodulilor parenchimatoși periferici. VATS, care necesită ca pacientul să tolereze ventilația cu un singur plămân în timpul procedurii, implică trecerea unui tub rigid, cu o cameră video, printr-un trocar, în spațiul pleural; instrumentele pot fi inserate și manipulate în spațiul pleural prin incizii intercostale separate. VATS a înlocuit pe scară largă „biopsia deschisă”, care necesită toracotomie.





### Definiție și epidemiologie

Astmul bronșic este o afecțiune caracterizată prin obstrucția căilor respiratorii care poate ceda atât spontan, cât și sub tratament specific. Inflamația cronică a căilor respiratorii determină hiperactivitatea acestora la o mulțime de factori declanșatori, ducând la obstrucție și simptome respiratorii (dispnee și wheezing). Deși bolnavii astmatici au perioade de funcționare normală a aparatului respirator cu obstrucție intermitentă a căilor respiratorii, unii pacienți dezvoltă obstrucție cronică a căilor respiratorii.

Prevalența astmului a crescut foarte mult în ultimii 30 de ani. În țările dezvoltate, aproximativ 10% dintre adulți și 15% dintre copii prezintă astm. Cei mai mulți dintre pacienții cu astm sunt atopici, prezentând frecvent rinită alergică și/sau dermatită atopică (eczemă). La majoritatea pacienților, afecțiunea debutează în copilărie. O mică parte nu prezintă atopie (teste cutanate negative la alergenii comuni și nivelul seric normal al IgE). În aceste cazuri, denumite uneori *astm intrinsec*, debutul este adeseori în perioada de adult. Astmul ocupațional este determinat de o varietate de substanțe chimice (de exemplu, toluen diizocinat și anhidridă trimetilică), debutul acestor cazuri producându-se la adulți. Obstrucția severă a căilor respiratorii și simptomele respiratorii se produc ca răspuns la o varietate de stimuli. Alergenii inhalatori pot fi stimuli astmatici extrem de puternici la indivizii cu sensibilitate specifică la acești agenți. Infecțiile virale ale căilor respiratorii pot declanșa exacerbările astmului. Medicamentele blocante beta-adrenergice pot agrava simptomele astmului și sunt contraindicate în această afecțiune. Și efortul exacerbează simptomele astmului, care debutează de obicei după oprirea acestuia. Și alți factori cresc reactivitatea bronșică: poluarea aerului, aerul rece, expunerea profesională și stresul.

### Evaluare clinică

Simptomele respiratorii comune ale astmului sunt: wheezing, dispnee și tuse. Acestea variază la fiecare pacient și se pot modifica fie spontan, fie în funcție de vârstă, anotimp și tratament. Simptomele se agravează în timpul nopții și, dacă trezesc pacientul din somn, arată un control inadecvat al astmului. Este important să se determine severitatea simptomelor pacientului, ca și necesitatea tratamentului sistemic cu corticosteroizi, a spitalizării și a tratamentului intensiv. De asemenea, trebuie determinate tipurile de stimuli astmatici pentru fiecare pacient și expunerea recentă la acești declanșatori. Aproximativ 1-5% dintre bolnavii cu astm prezintă sensibilitate la aspirină și alți inhibitori ai ciclo-oxigenazei; în mod tipic, aceștia nu prezintă atopie, dar au vegetații adenoide. Fumatul crește numărul spitalizărilor și declinul mai rapid al funcției pulmonare; de aceea, renunțarea la fumat este esențială.

### Examen clinic

Este important să se evalueze insuficiența respiratorie, inclusiv tahipneea, utilizarea mușchilor respiratori accesori și cianoza. La examenul aparatului

respirator se decelează wheezing și ronchusuri proeminente, în special în expirație. Wheezing-ul localizat poate indica o leziune endobronșică. Se poate observa o boală alergică nazală, sinusală sau cutanată. Dacă astmul este bine controlat, examenul fizic poate fi normal.

### Teste funcționale pulmonare

Spirometria evidențiază frecvent obstrucția căilor respiratorii, cu reducerea volumului respirator forțat într-o secundă ( $FEV_1$  sau VEMS) și a raportului  $FEV_1$ /capacitate vitală forțată (CVF). Cu toate acestea, spirometria poate fi normală, în special dacă simptomele astmului sunt tratate adecvat. Reversibilitatea la bronhodilatator este definită ca o creștere a  $FEV_1 \geq 200$  ml și  $\geq 12\%$  la 15 minute după administrarea unui beta-agonist cu acțiune scurtă (de exemplu, albuterol 2 pufuri sau 180  $\mu$ g). Mulți, dar nu toți, dintre pacienții cu astm prezintă reversibilitate la bronhodilatator; un tratament farmacologic optim poate reduce reversibilitatea la bronhodilatator. Hiperreactivitatea căilor respiratorii este caracteristică pentru astm și poate fi evaluată prin expunerea la bronhoconstrictoare directe cum sunt metacolina și histamina. Reactivitatea exagerată a căilor respiratorii este asociată cu accentuarea simptomelor respiratorii. Debitul expirator de vârf (PEF-peak expiratory flow rate) este folosit pentru a urmări evoluția bolii și eficacitatea tratamentului la domiciliu. Măsurarea volumelor pulmonare nu se efectuează de rutină, dar se poate observa creșterea capacității pulmonare totale și a volumului rezidual. Capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon este de obicei normală.

### Alte teste de laborator

Testele sangvine nu sunt de obicei de ajutor. HLG poate arăta eozinofilie. Măsurarea IgE specifice pentru alergenii inhalatori (RAST) sau testele cutanate alergice pot fi utile pentru determinarea stimulilor alergici. IgE serice totale sunt crescute mult în aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA). Nivelul oxidului nitric expirat oferă o evaluare a inflamației eozinofilice a căilor respiratorii.

### Studii radiografice

Radiografia toracică este de obicei normală. În exacerbările acute, poate fi identificat pneumotoraxul. În ABPA, se pot observa infiltrate pulmonare eozinofilice. CT toracic nu se efectuează de rutină în astm, dar poate arăta bronșiectazie centrală în ABPA.

### Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al astmului include alte afecțiuni care pot cauza wheezing și dispnee. Obstrucția căilor aeriene superioare prin tumori sau edem laringian poate fi confundată uneori cu astmul, dar stridorul localizat la nivelul traheei se observă în mod tipic la examenul fizic. Wheezing-ul localizat într-o singură arie pulmonară denotă un neoplasm bronșic sau aspirația de corp străin. Insuficiența cardiacă congestivă poate determina wheezing, dar de obicei se asociază raluri umede la ambele baze. Pneumoniile cu eozinofile și sindromul Chug-Strauss sunt asociate adesea cu wheezing. Disfuncția corzilor vocale produce simptome asemănătoare astmului, pentru diagnostic diferențial fiind necesară efectuarea laringoscopiei directe. În cazul astmului cu obstrucție cronică a



căilor respiratorii, diagnosticul diferențial cu boală pulmonară obstructivă cronică poate fi dificil de efectuat.

**TRATAMENT****Astmul bronșic cronic**

Identificarea și eliminarea agenților cauzatori este mijlocul cel mai eficient de a trata această afecțiune. În majoritatea cazurilor, este necesar tratamentul medicamentos. Medicamentele antiastmatice pot fi grupate în două mari categorii: bronhodilatatoare, care ameliorează rapid simptomele prin relaxarea musculaturii respiratorii netede, și agenți care controlează și limitează procesul inflamator respirator.

**BRONHODILATATOARELE** Cele mai frecvent utilizate bronhodilatatoare sunt agonistii  $\beta$ -adrenergici, care relaxează musculatura netedă a căilor respiratorii prin activarea receptorilor  $\beta$ -adrenergici. În tratamentul astmului bronșic se folosesc două tipuri de  $\beta$ -agoniști inhalatori: cu acțiune de scurtă durată (SABA) și cu acțiune de lungă durată (LABA). SABA (de exemplu, albuterol) acționează rapid, efectul menținându-se maximum 6 ore; este medicație de urgență, dar utilizarea excesivă determină control inadecvat al astmului. Dacă se administrează înainte de efectuarea unui efort fizic, pot preveni astmul indus de efort. LABA, care include salmeterol și formoterolul, are un debut mai lent al efectului, dar acesta durează > 12 ore. Aceste medicamente au înlocuit SABA în schemele de tratament de întreținere, dar ele nu controlează inflamația și trebuie utilizate doar în asociere cu terapia cu corticosteroizi inhalatori (ICS). Această combinație (LABA + ICS) reduce exacerbările astmului și reprezintă o opțiune excelentă de tratament pe termen lung al astmului persistent moderat sau sever.

Efectele secundare ale agonistilor  $\beta$ -adrenergici includ: tremorul și palpitațiile, care sunt accentuate în cazul preparatelor orale; de aceea, nu trebuie, în general, utilizate. Există preocupări cu privire la riscul de mortalitate asociat cu agonistii  $\beta$ -adrenergici, care nu au fost încă rezolvate complet. Acest risc poate crește dacă LABA sunt administrate fără să se asocieze tratament cu corticosteroizi inhalatori.

Alte bronhodilatatoare disponibile sunt anticolinergicele și teofilina. Anticolinergicele cu acțiune scurtă sau lungă se folosesc de obicei în tratamentul BPOC. Ele par a fi mult mai puțin eficiente față de agonistii  $\beta$ -adrenergici în astmul bronșic, fiind considerate o opțiune adițională de tratament doar în cazurile în care alte medicamente antiastmatice nu realizează un control adecvat al bolii. Teofilina are efecte atât bronhodilatatoare, cât și inflamatoare; utilizarea ei este limitată din cauza toxicității asociate cu niveluri plasmatiche crescute. Doze mici de teofilină pot avea efecte cumulative cu ICS, la niveluri sub doza terapeutică standard, și aceasta poate fi o opțiune utilă de tratament în cazul astmului bronșic grav.

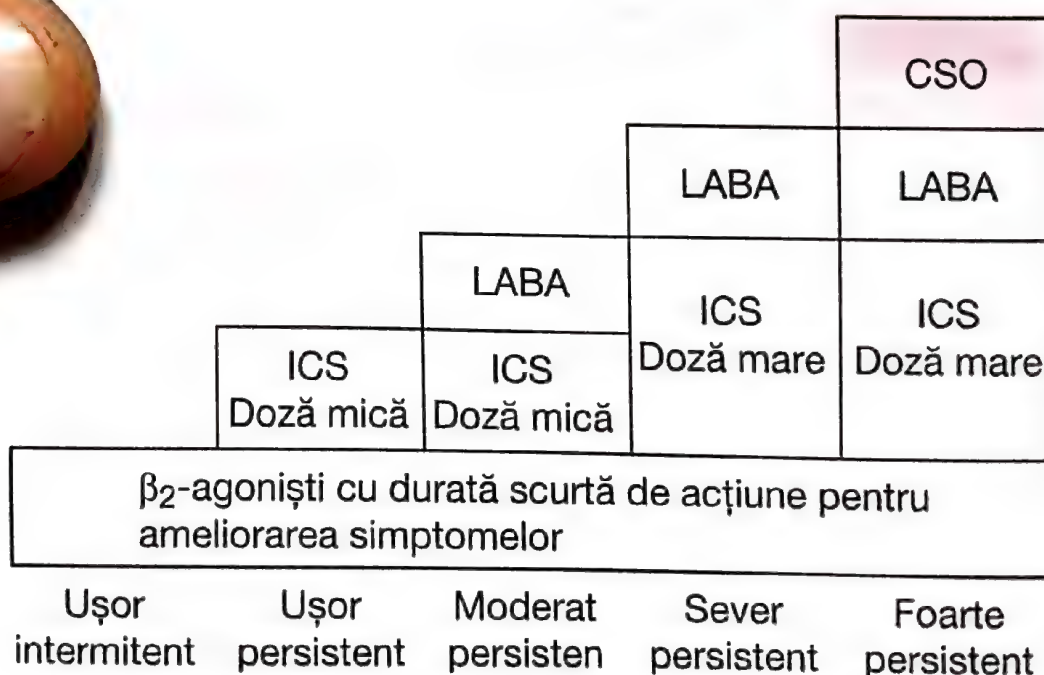
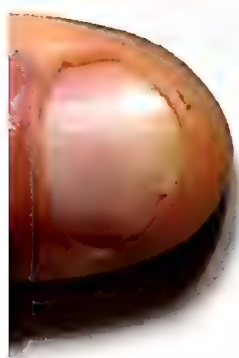
**TERAPIA DE CONTROL** ICS reprezintă cel mai eficient tratament pentru controlul astmului bronșic. De obicei, se administrează de două ori pe zi; există o varietate largă de ICS. Deși nu ameliorează imediat simptomele, funcția pulmonară și simptomele respiratorii încep să se îmbunătățească după câteva zile de la inițierea tratamentului. ICS reduc simptomele induse

de efortul fizic, simptomele nocturne și exacerbarile acute. Tratamentul cu ICS reduce în mod tipic sensibilitatea căilor respiratorii.

Efectele secundare ICS sunt răgușeala și candidoza orală; aceste efecte pot fi reduse prin folosirea unui spacer și clătirea gurii după administrarea ICS.

Corticosteroizii administrați sistemic reprezintă o altă formă de terapie de control („controller“). Deși sunt utilizați în tratamentul crizei acute astmatiforme, tratamentul p.o. sau i.v. cu corticosteroizi trebuie evitat cât mai mult timp posibil în tratamentul cronic al astmului din cauza multiplelor efecte secundare. La unii pacienți, pot fi utile antileukotrienele (de exemplu, montelukast și zafirlukast). Cromolynul de sodiu și nedocromilul de sodiu nu sunt utilizați frecvent din cauza duratei scurte de acțiune și a efectelor terapeutice modeste. Omalizemabul este un anticorp de blocare care neutralizează IgE; administrat s.c., pare să reducă frecvența crizelor acute în cazul astmului bronșic sever. Totuși, este scump și se ia în considerare doar la anumiți pacienți cu niveluri ridicate de IgE și simptome refractare la tratamentul cu bronhodilatatoare inhalatoare și ICS.

**ALTE ABORDĂRI TERAPEUTICE** Pe lângă limitarea expunerii la agenții cauzali de mediu, pacienții astmatici trebuie să primească tratamentul adecvat pentru severitatea bolii (Fig. 138-1). Pacienții cu simptome ușoare, intermitente, sunt tratați de obicei cu SABA, administrați la nevoie. Administrarea SABA mai mult de trei ori pe săptămână sugerează că este necesară terapia de control cu un ICS de două ori pe zi. Dacă simptomele nu pot fi controlate adecvat cu ICS, se pot adăuga LABA. În caz de eșec, trebuie luată în considerare administrarea de doze mari de ICS și/sau terapie adecvată de control.



**FIGURE 138-1** Abordarea pas cu pas a tratamentului astmului bronșic în funcție de severitatea bolii și capacitatea de a controla simptomele. ICS, corticosteroizi inhalatori; LABA, β<sub>2</sub>-agoniști cu durată lungă de acțiune; CSO, corticosteroizi orali.



**CRIZA DE ASTM BRONȘIC****Manifestări clinice**

Crizele de astm sunt perioade de agravare acută a simptomelor astmului, care pot pune în pericol viața pacientului. Acestea sunt de obicei declanșate de o infecție virală a căilor aeriene superioare, dar pot fi implicați și alți agenți declanșatori. Simptomele sunt: dispnee accentuată, wheezing și senzație de constricție toracică. Examinarea fizică poate evidenția puls paradoxal, tahipnee, tahicardie și hiperinflație pulmonară. Testele funcționale pulmonare arată reducerea VEMS ( $FEV_1$ ) și a debitelor expiratorii de vârf. Se poate instala hipoxemia; de obicei,  $P_{CO_2}$  este redusă din cauza hiperventilației.  $P_{CO_2}$  normală sau crescută poate semnală o insuficiență respiratorie iminentă.

**TRATAMENT** Criza de astm bronșic

Tratamentul principal al crizei de astm este reprezentată de doze crescute de SABA și corticosteroizi. SABA se administrează cu ajutorul unui nebulizator sau al unui inhalator cu doză măsurată, prevăzut cu un spacer; inițial, poate fi necesară dozarea foarte frecventă (la o oră sau mai frecvent). Medicația bronhodilatatoare anticolinergică pe cale inhalatorie se poate asocia cu SABA. Pot fi utilizați corticosteroizi administrați i.v. (metilprednisolon, 80 mg i.v. la 8 ore), deși se pot utiliza și corticoizi orali. Pentru a menține o saturație de oxigen adecvată ( $> 90\%$ ), se poate administra oxigen. Dacă apare insuficiența respiratorie, poate fi instituită ventilația mecanică, cu prudență, pentru a minimiza presiunea în căile aeriene și auto-PEEP. Deoarece infecțiile bacteriene declanșează rareori o criză de astm, antibioticele nu se administrează de rutină, cu excepția cazurilor în care există semne de pneumonie.

În efortul de a trata crizele de astm bronșic înainte de a deveni severe, pacientul astmatic trebuie să primească un plan de acțiune scris, cu instrucțiuni despre auto-inițierea tratamentului pe baza simptomelor respiratorii și a reducerii debitelor expiratorii de vârf.

Pentru mai multe detalii, vezi Barnes P. J.: Asthma, cap. 254, p. 2102, în HPIM-18.

**CAPITOLUL 139****Boli pulmonare determinate de factorii de mediu**

Susceptibilitatea de a dezvolta multe dintre bolile pulmonare este influențată de factorii de mediu. Acest capitol tratează afecțiunile pulmonare prin expunere toxică chimică și ocupațională. Cu toate acestea, trebuie luate în considerare și expunerea neocupațională de interior, cum ar fi expunerea la fumul de țigară (cancer pulmonar), radon (cancer pulmonar) sau combustibil folosit la

mașinile de gătit [boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)]. Mărimea particulelor este un factor determinat important al impactului expunerii de mediu asupra sistemului respirator. Particulele cu diametrul mai mare de 10  $\mu\text{m}$  sunt de obicei capturate în căile aeriene superioare; cele cu diametrul între 2,5-10  $\mu\text{m}$  se pot depozita în arborele traheobronșic superior, în timp ce particulele de mici dimensiuni (nanoparticule) vor ajunge în alveole. Gazele hidrosolubile, ca amoniacul, sunt absorbite la nivelul căilor aeriene superioare, determinând un răspuns iritativ și bronhoconstrictiv, în timp ce gazele mai puțin solubile în apă (de exemplu, fosgenul) pot ajunge la alveole, producând pneumonită chimică acută extrem de gravă.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Bolile pulmonare determinate de factorii de mediu

Un istoric ocupațional amănunțit este esențial deoarece există multe tipuri de boli pulmonare ocupaționale (pneumoconioze) asemănătoare cu boli nelegate de factorii de mediu. Alături de tipurile de ocupații efectuate de pacient, expunerile de mediu specifice, utilizarea de dispozitive respiratorii și ventilația locului de muncă pot oferi informații esențiale. Evaluarea evoluției temporale a simptomelor legate de programul de lucru al pacientului poate fi, se ademenia, extrem de utilă.

Radiografia toracică este utilă pentru evaluarea bolilor pulmonare legate de factorii de mediu, dar impactul funcțional al pneumoconiozelor poate fi supra- sau subestimat. Testele funcționale pulmonare se folosesc pentru evaluarea severității afecțiunii, dar nu sugerează un anumit diagnostic. Modificările VEMS înainte și după tura de muncă pot oferi dovezi clare ale prezenței bronhoconstricției în suspiciunea de astm bronșic ocupațional. Unele semne radiologice sunt tipice pentru anumite afecțiuni pulmonare ocupaționale; radiografia toracică este un test utilizat pe scară largă; CT toracic oferă o evaluare mai detaliată.

### EXPUNERILE PROFESIONALE ȘI BOALA PULMONARĂ

#### ■ PULBERI ANORGANICE

##### Boli legate de azbest

Pe lângă expunerea la azbest, care apare în extragerea și prelucrarea acestuia (de la minerit până la fabricare), expunerile ocupaționale comune apar în construcțiile navale și în alte meserii implicate în construcții (de exemplu, instalatori, cazangii), precum și în fabricarea echipamentelor de protecție și a materialelor supuse eroziunii mecanice (de exemplu, plăcuțe de frână sau discuri de ambreiaj). Expunerea la azbest nu este limitată doar la persoanele care vin în contact direct cu acest material; s-au înregistrat cazuri de afecțiuni cauzate de azbest și la persoanele care vin în contact cu aceste persoane (de exemplu, soția sau soțul).

O serie de boli pulmonare au fost asociate cu expunerea la azbest. Placardele pleurale arată expunerea anterioară la azbest, dar, de obicei, sunt asimptomatice. Boala pulmonară interstițială, adesea menționată ca azbestoză, este similară din punct de vedere patologic și radiologic cu fibroza pulmonară idiopatică; este însoțită în mod tipic de un defect ventilator restrictiv cu reducerea capacității de difuzie pentru monoxidul de carbon ( $D_{\text{LCO}}$ ) la testările funcționale pulmonare. Azbestoza poate apărea după 10 ani de expunere și nu beneficiază



de o terapie specifică. De asemenea, poate apărea o pleurezie exsudativă după expunerea la azbest. Cancerul pulmonar este în mod clar asociat cu expunerea la azbest, dar apare după cel puțin 15 ani de la expunerea inițială. Riscul de cancer pulmonar crește exponențial în asociere cu fumatul. În plus, mezoteliomamele (pleurale și peritoneale) sunt puternic asociate cu expunerea la azbest, dar nu sunt legate de fumat. Expunerile relativ scurte la azbest pot produce mezoteliomame, care de obicei apar după câțiva zeci de ani de la expunere. Pentru diagnosticul de mezoteliom este necesară biopsia țesutului pleural, de obicei prin intervenție chirurgicală toracoscopică.

### Silicoza

Silicoza se produce în urma expunerii la dioxid de siliciu liber (cuarț cristalin) în minerit, cariere de piatră, industria materialelor abrazive (de exemplu, fabrici de sticlă, cleiuri sau ciment), turnătorii etc. Expunerea intensă, dar de scurtă durată (mai puțin de 10 luni) poate produce silicoza acută – similară cu proteinoza alveolară și asociată cu manifestări CT caracteristice cunoscute sub denumirea de „crazy paving”. Silicoza acută poate fi severă și progresivă; lavajul bronhoalveolar poate avea unele beneficii terapeutice.

Expunerea pe termen lung poate determina silicoza simplă, cu apariția de mici opacități rotunde în lobii superiori ai plămânilor. Calcificarea ganglionilor limfatici hilari determină un aspect caracteristic în „coajă de ou”. Fibroza nodulară progresivă determină formarea unor conglomerate > 1 cm în diametru – în silicoza complicată. Când aceste mase cresc în dimensiune, se folosește termenul de *fibroză masivă progresivă*. Din cauza afectării imunității mediate celular, pacienții cu silicoză au un risc crescut de tuberculoză, infecții micobacteriene atipice și infestații fungice. Dioxidul de siliciu este și agent carcinogenic pulmonar.

### Pneumoconioza minerilor din minele de cărbune

Expunerea ocupațională la praful de cărbune se asociază cu pneumoconioza minerilor din minele de cărbune (PMC), care este mai puțin frecventă la minierii din vestul Statelor Unite, deoarece cea mai mare parte a cărbunelui din această regiune este bituminoasă. PMC simplă este caracterizată radiologic prin mici opacități nodulare și de obicei nu este simptomatică; totuși, există un risc crescut pentru BPOC. Apariția de noduli de dimensiuni mari (diametrul > 1 cm), localizați, de obicei, în lobii superiori, caracterizează BPOC complicată care, de cele mai multe ori, este simptomatică și se asociază cu reducerea funcției pulmonare și creșterea mortalității.

### Berilioza

Expunerea la beriliu se produce în procesele de obținere a aliajelor, în industria ceramică și în cea electronică de tehnologie înaltă. Expunerea acută la beriliu poate produce rareori pneumonită acută, sau mult mai frecvent, o boală granulomatoasă cronică foarte asemănătoare cu sarcoidoza. Berilioza cronică, la fel ca sarcoidoza, se caracterizează din punct de vedere radiologic prin prezența de noduli pulmonari de-a lungul liniilor septale. Ca și în sarcoidoză, pot apărea fie afectare restrictivă, fie obstructivă cu reducere  $D_{\text{LCO}}$  la testarea funcției pulmonare. Pentru diagnosticul beriliozei cronice este nevoie de bronhoscopie cu biopsie transbronșică. Cea mai eficientă modalitate de a diferenția berilioza cronică de sarcoidoză este evaluarea hipersensibilității întârziată la beriliu

prin efectuarea testului de proliferare limfocitară, utilizând sânge sau limfocite obținute prin lavaj bronhoalveolar. Tratamentul constă în evitarea expunerii la beriliu și corticosteroizi.

## **PULBERI ORGANICE**

### **Pulberi de bumbac (bissinoza)**

Expunerea se produce în cursul procesului de uscare, amestecare și tragere în fire. În stadiile inițiale ale bissinozei, senzația de constricție toracică apare spre sfârșitul primei zile lucrătoare a săptămânii. În stadiile avansate, simptomele sunt prezente constant. După minimum 10 ani de expunere, apare obstrucția cronică a căilor respiratorii. La pacienții simptomatici, limitarea expunerii este esențială.

### **Praful de cereale**

Muncitorii care transportă cereale sau cei care lucrează în morile de făină și semințe au risc crescut de a prezenta boli pulmonare legate de praful cerealier, asemănătoare cu BPOC. Simptomele sunt: tuse productivă, wheezing și dispnee. Testele funcționale pulmonare arată în mod tipic obstrucția căilor aeriene.

### **Plămânul fermierului**

Expunerea la fân contaminat cu spori de actinomicete termofile poate determina apariția unei pneumonite de hipersensibilizare. Boala acută apare la maxim 8 ore de la expunere, cu febră, tuse și dispnee. În urma expunerilor repetate, se instalează boala pulmonară interstițială.

### **Agenți chimici toxici**

Expunerea la agenții chimici care afectează plămânul se face prin intermediul gazelor sau al vaporilor. De exemplu, inhalarea de fum poate fi letală pentru pompieri și victimele unui incendiu prin diferite mecanisme. Intoxicația cu monoxid de carbon poate determina hipoxemie care pune în pericol viața victimei. Combustia materialelor plastice sau a poliuretanilor poate elibera agenți toxici, inclusiv cianuri. Astmul bronșic ocupațional poate fi declanșat prin expunerea la diizocianții din poliuretani și la anhidridele acide din epoxizi. Gazul de radon, eliberat din sol, se poate acumula în clădiri, fiind un factor de risc pentru cancerul pulmonar.

## **PRINCIPII DE TRATAMENT**

Tratamentul bolilor pulmonare determinate de factorii de mediu implică, de obicei, limitarea sau evitarea expunerii la substanța toxică respectivă. Bolile pulmonare interstițiale cronice (de exemplu, azbestoza, pneumoconioza minerului din minele de cărbune) nu răspund la tratamentul cu glucocorticoizi spre deosebire de afecțiunile acute determinate de expunerea la pulberi organice. Tratamentul astmului bronșic ocupațional (de exemplu, diizocianții) este același ca al astmului bronșic (Cap. 138), iar cel pentru BPOC ocupațional (de exemplu, bissinoza) urmează recomandările obișnuite pentru BPOC (Cap. 140).

Pentru mai multe detalii, vezi Balmes J. R., Speizer F. E.: Occupational and Environmental Lung Disease, cap. 256, p. 2121, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 140

## Boala pulmonară obstructivă cronică

### DEFINIȚIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este o afecțiune caracterizată prin obstrucția fluxului respirator; așadar, testarea funcțională pulmonară este esențială pentru a pune acest diagnostic. Prezența obstrucției aeriene este determinată de scăderea raportului dintre volumul expirator maxim într-o secundă (VEMS sau  $FEV_1$ ) și capacitatea vitală forțată (CVF sau FVC). Printre persoanele cu raport VEMS/CVF redus, severitatea obstrucției este determinată prin nivelul reducerii VEMS (Tabelul 140-1):  $\geq 80\%$  este stadiul I, 50-80% este stadiul II, 30-50% este stadiul III și  $< 30\%$  este stadiul IV. Fumatul este factorul de risc major din mediul înconjurător pentru BPOC, risc care crește odată cu intensitatea fumatului (este cuantificat ca pachet-ani – 1 pachet de țigarete fumate pe zi, timp de un an, este egal cu 1 pachet-ani). Persoanele cu hipersensibilitate a căilor respiratorii și cu o oarecare expunere ocupațională (de exemplu, mine de cărbuni, mine de aur sau industria bumbacului) au, de asemenea, risc crescut pentru BPOC.

**TABELUL 140-1 CRITERIILE GOLD PENTRU SEVERITATEA BPOC**

Stadiul GOLD	Severitate	Simptome	Spirometrie
0	La risc	Tuse cronică, producere de spută	Normală
I	Ușoară	Cu sau fără tuse cronică sau producere de spută	VEMS/CVF $< 0,7$ și VEMS $\geq 80\%$ anticipat
IIA	Moderată	Cu sau fără tuse cronică sau producere de spută	VEMS/CVF $< 0,7$ și VEMS $\geq 30\%$ dar $<$ anticipat
III	Severă	Cu sau fără tuse cronică sau producere de spută	VEMS/CVF $< 0,7$ și VEMS $\geq 30\%$ , dar $< 50\%$ anticipat
IV	Foarte severă	Cu sau fără tuse cronică sau producere de spută	VEMS/CVF $< 0,7$ și VEMS $< 30\%$ anticipat <b>sau</b> VEMS $< 50\%$ anticipat cu insuficiență respiratorie sau semne de insuficiență cardiacă dreaptă

**Abrevieri:** GOLD, Global Initiative for Lung Disease.

**Sursă:** după Pauwels R. A. și colab.: *Am J Respir Crit Care Med* 163:1256, 2001; cu permisiune.

În țările în care se folosește pentru gătit arderea de combustibil biologic cu ventilație neadecvată, s-a raportat o incidență crescută de BPOC la femei. BPOC este o afecțiune progresivă; totuși, rata deteriorării funcției pulmonare scade adeseori foarte mult dacă este stopat fumatul. La indivizii sănătoși, VEMS atinge valoarea maximă în jurul vârstei de 24 de ani, urmează o fază de platou și apoi un declin gradual și progresiv. Subiecții pot dezvolta BPOC prin reducerea funcției pulmonare maxime atinse, scurtarea fazei de platou sau declinul accelerat al funcției pulmonare.

Adesea, simptomele apar doar în stadiul avansat al BPOC. În mod tipic,  $Pa_{O_2}$  rămâne aproape normală până când VEMS scade la  $< 50\%$  din valoarea anticipată. Hipercarbia și hipertensiunea pulmonară apar mai frecvent după ce VEMS scade sub  $25\%$  din valoarea anticipată. Pacienții care prezintă BPOC și VEMS similar pot prezenta simptome respiratorii și afectare funcțională foarte variate. BPOC determină adesea perioade de accentuare a simptomelor respiratorii (de exemplu, dispnee, tuse, producerea de spută) cunoscute ca exacerbări. Aceste exacerbări sunt frecvent declanșate de infecții bacteriene și/sau virale și se manifestă mai ales când BPOC devine mai severă; unii indivizi sunt mult mai susceptibili la dezvoltarea exacerbărilor decât alții cu același grad de obstrucție a căilor aeriene.

## MANIFESTĂRI CLINICE

### Anamneză

Pacienții cu BPOC au fumat o perioadă îndelungată ( $\geq 20$  de pachete-ani de țigarete). Simptomele comune sunt tusea și producerea de spută; persoanele care prezintă tuse cronică cel puțin 3 luni pe an, mai mult de 2 ani consecutiv, sunt diagnosticați cu bronșită cronică. Cu toate acestea, bronșita cronică fără obstrucția căilor aeriene nu este inclusă în BPOC. Dispneea de efort este un simptom comun și incapacitant al BPOC. Efortul care implică partea superioară a corpului este în special dificil pentru pacienții cu BPOC. În boala avansată, sunt frecvente scăderea ponderală și cașexia. Hipoxemia și hipercarbia pot duce la retenție de lichide, cefalee matinală, tulburări ale somnului, eritrocitoză și cianoză.

Exacerbările devin din ce în ce mai frecvente pe măsură ce boala avansează și cel mai frecvent sunt declanșate de infecții respiratorii, adeseori cu o componentă bacteriană. Istoricul exacerbărilor anterioare reprezintă un factor predictiv pentru cele viitoare.

### Examen fizic

Examenul fizic poate fi normal în fazele inițiale. Pe măsură ce boala avansează, semnele de hiperinflație devin din ce în ce mai proeminente, cu aspect de torace „în butoi” și diminuarea excursiilor diafragmatice. Se poate observa wheezing-ul expirator, dar acesta nu reflectă severitatea obstrucției și răspunsul la tratament. Prezența wheezing-ului localizat, persistent, și degetele hipocratice cresc posibilitatea de cancer pulmonar.

În timpul exacerbărilor BPOC, semnele de afectare respiratorie pot fi importante (tahicardie, tahipnee, utilizarea mușchilor respiratori și cianoză).

### Examen radiologic

Radiografia toracică simplă poate evidenția hiperinflația, emfizemul și hipertensiunea pulmonară. Se efectuează de obicei pentru a exclude alte procese



patologice în timpul evaluărilor de rutină și pentru a exclude pneumonia în timpul exacerbărilor. CT toracic are sensibilitate mai mare în detectarea emfizemului, dar se efectuează de obicei în evaluarea bolii avansate când sunt luate în considerare opțiuni chirurgicale (de exemplu, reducerea volumului pulmonar sau transplantul de plămâni).

### Teste funcționale pulmonare

Documentarea obiectivă a obstrucției respiratorii este esențială pentru diagnosticul BPOC. Stadializarea standard a BPOC se bazează pe spirometria post-bronhodilatator. În BPOC, raportul VEMS/CVF este mai mic de 0,7. În pofida efortului respirator prelungit, pacientul nu este capabil să obțină un platou al CVF. Creșterea capacității pulmonare totale și a volumului rezidual, ca și scăderea capacității de difuziune a monoxidului de carbon, sunt tipice în emfizem.

### Teste de laborator

Pentru a exclude deficitul sever de  $\alpha_1$ AT, se recomandă testarea  $\alpha_1$ -antitripsinei ( $\alpha_1$ AT), de obicei prin măsurarea nivelului proteinei în circuitul sangvin. Terapia de augmentație (perfuzie i.v. săptămânal) se efectuează la pacienții cu deficit sever de  $\alpha_1$ AT (de exemplu, PI Z). Puls-oximetria determină saturația  $O_2$ . Totuși, gazele arteriale sangvine sunt utile în evaluarea severității retenției de  $CO_2$ , precum și a tulburărilor echilibrului acido-bazic. În timpul exacerbărilor acute, gazele arteriale sangvine se evaluează la pacienții cu modificări ale statusului mintal, insuficiență respiratorie semnificativă, BPOC foarte sever și istoric de hipercarbție. Hemoleucograma completă este utilă în BPOC avansată pentru evaluarea eritrocitozei, care apare secundar hipoxemiei, și a anemiei, care pot agrava dispneea.

## TRATAMENT

### BPOC

#### TRATAMENTUL ÎN AMBULATOR

**Oprirea fumatului** S-a demonstrat clar că oprirea fumatului încetinește alterarea funcției pulmonare și prelungește perioada de supraviețuire la pacienții cu BPOC. Deși funcția pulmonară nu se îmbunătățește de obicei substanțial după încetarea fumatului, rata declinului VEMS revine adesea la nivelul celei a nefumătorilor. Tratamentul farmacologic poate ajuta pacientul să oprească fumatul. Utilizarea terapiei de înlocuire a nicotinei (disponibilă sub formă de plasturi, gumă de mestecat, spray nazal sau inhalator oral) crește rata de stopare a fumatului; administrarea de bupropionă p.o. (150 mg x 2/zi după inițierea tratamentului cu 150 mg/zi, 3 zile) are, de asemenea, beneficii semnificative și se poate combina cu terapia de înlocuire a nicotinei. Vareniclinul, un agonist parțial al receptorilor acetilcolinici nicotinei, este util în oprirea fumatului. Toți adulții fumători (cu excepția gravidelor și în caz de contraindicații specifice) ar trebui să beneficieze de tratament medicamentos pentru oprirea fumatului.

**Tratament nefarmacologic** Reabilitarea pulmonară ameliorează dispneea și statusul funcțional, reducând perioada de spitalizare. Se recomandă vaccinarea anuală antigripală, ca și vaccinarea antipneumococică.

**Bronhodilatatoare** Deși nu s-a demonstrat că aceste medicamente îmbunătățesc perioada de supraviețuire în BPOC, ele ameliorează semnificativ simptomele respiratorii. De asemenea, se pot administra agoniști  $\beta$ -adrenergici și anticolinergice cu durată scurtă sau lungă de acțiune, și derivații de teofilină.

Deși medicația orală este asociată cu o rată mai mare de aderență, medicamentele administrate pe cale inhalatorie au mai puține efecte secundare.

Pacienții cu formă ușoară de boală pot fi tratați cu un anticolinergic inhalant cu acțiune scurtă (de exemplu, ipratropium) sau un  $\beta$ -agonist cu acțiune scurtă (de exemplu, albuterol). În cazul formelor severe de boală, se administrează terapie combinată și  $\beta$ -agoniști cu acțiune lungă și/sau anticolinergice cu durată lungă de acțiune. Raportul strâns doză terapeutică/doză toxică al compușilor de teofilină le limitează utilizarea, fiind necesare fie doze scăzute, fie monitorizarea regulată a nivelurilor serice.

**Corticosteroizii** Folosirea cronică a corticosteroizilor pe cale sistemică nu este recomandată în BPOC din cauza complicațiilor multiple care pot apărea (osteoporoză, câștig ponderal, cataractă și diabet zaharat). Deși nu s-a demonstrat că steroizii inhalatori reduc viteza declinului VEMS în BPOC, aceste medicamente scad frecvența exacerbărilor la pacienții cu BPOC grav. Combinațiile de corticosteroizi inhalatori și  $\beta$ -agoniști cu acțiune lungă scad frecvența exacerbărilor și pot reduce mortalitatea – deși acest lucru nu a fost demonstrat în mod concludent.

**Oxigenul** S-a demonstrat că oxigenoterapia pe termen lung reduce simptomele și prelungeste supraviețuirea la pacienții cu BPOC și hipoxemie cronică. Pentru a evidenția necesitatea oxigenoterapiei este nevoie de măsurarea  $Pa_{O_2}$  sau a saturației de  $O_2$  ( $SaO_2$ ) după o perioadă de stabilitate. Pacienții cu  $Pa_{O_2} \leq 55$  mmHg sau  $SaO_2 \leq 88\%$  trebuie să primească  $O_2$  pentru a crește  $SaO_2$  la  $\geq 90\%$ . De asemenea, oxigenoterapia este indicată la pacienții cu  $Pa_{O_2}$  56-59 mmHg sau  $SaO_2 \leq 89\%$  dacă se asociază cu semne și simptome de hipertensiune pulmonară sau cord pulmonar. La pacienții care îndeplinesc aceste condiții se recomandă oxigenoterapia continuă deoarece numărul de ore pe zi de utilizare a oxigenului este direct proporțional cu prelungirea supraviețuirii. De asemenea, oxigenoterapia se recomandă la anumiți pacienți cu  $Pa_{O_2}$  care scade în timpul somnului sau al efortului fizic, deși studiile efectuate sunt mai puțin convingătoare.

**Opțiuni chirurgicale pentru BPOC severă** Există două tipuri principale de intervenții chirurgicale pentru pacienții cu BPOC severă. Reducerea chirurgicală a volumului pulmonar scade mortalitatea și îmbunătățește funcția pulmonară la pacienții cu emfizem cu predominanța lobului superior și capacitate de efort scăzută (după reabilitarea pulmonară). La pacienții din grupul cu risc crescut (VEMS  $< 20\%$  din valoarea anticipată și distribuție difuză a emfizemului sau capacitate de difuzie a monoxidului de carbon  $< 20\%$  din valoarea anticipată) nu se recomandă intervenția chirurgicală pentru reducerea volumului pulmonar. Transplantul pulmonar trebuie luat în considerare la pacienții cu BPOC, obstrucție severă de căi aeriene și dizabilitate la vârste tinere în pofida terapiei medicale aplicate.



**TRATAMENTUL EXACERBĂRILOR BPOC** Exacerbările BPOC sunt o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Decizia cea mai importantă în managementul exacerbărilor BPOC privește necesitatea spitalizării. Deși nu există indicații definitive ale necesității spitalizării la pacienții cu BPOC, aceasta se impune dacă există acidoză respiratorie, hipoxemie agravată, BPOC grav subiacent, pneumonie sau situații sociale în care nu există condiții adecvate de susținere a tratamentului.

Tratamentul pentru exacerbările BPOC constă în: bronhodilatatoare, antibiotice și cure scurte de glucocorticoizi administrați sistemic.

**Antibiotice** Deoarece infecțiile bacteriene declanșează adeseori exacerbările BPOC, antibioterapia trebuie luată în considerare, în special în cazul creșterii volumului sputei sau al modificării culorii acesteia. Microorganismele frecvent implicate includ: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*. Alegerea antibioticului depinde de sensibilitatea locală la antibiotic, rezultatele culturilor de spută efectuate anterior și severitatea bolii. Trimetoprim-sulfametaxazolul, doxiciclina și amoxicilina reprezintă alegeri rezonabile în cazul BPOC ușoară sau moderată; la pacienți cu BPOC gravă și/sau exacerbări mai severe, se administrează antibiotice cu spectru larg de acțiune.

**Bronhodilatatoarele** Terapia bronhodilatatoare este esențială în exacerbările BPOC. Se utilizează agonști  $\beta$ -adrenergici inhalatori cu acțiune scurtă (de exemplu, albuterol la 1-2 ore); adăugarea de anticolinergice aduce probabil beneficii (de exemplu, ipratropium la 4-6 ore). Inițial, se administrează bronhodilatatoare cu ajutorul unui nebulizator deoarece sunt ușor de administrat la pacienții cu insuficiență respiratorie. Trecerea la administrarea medicamentului cu un dispozitiv cu administrare dozată se poate face cu succes dacă pacientul și însoțitorii sunt instruiți adecvat.

**Glucocorticoizii** Steroizii administrați sistemic grăbesc rezoluția simptomelor și reduc recăderile sau exacerbările pentru o perioadă de maximum 6 luni. Dozarea nu este bine stabilită, dar 30-40 mg de prednison zilnic (sau un echivalent i.v.) este doza standard, pentru 10-14 zile. Hiperglicemia este cea mai frecvent raportată complicație și trebuie monitorizată.

**Oxygenoterapia** Adeseori, hipoxemia se agravează în timpul exacerbărilor BPOC. Trebuie administrat  $O_2$  suplimentar pentru a menține  $Sa_{O_2} \geq 90\%$ . Furnizarea unei cantități prea mari de  $O_2$  poate agrava hipercarbia, în primul rând din cauza neconcordanței între ventilație și perfuzie. Scopul este furnizarea adecvată de  $O_2$  pentru a obține o saturație de aproximativ 90%. De aceea, oxygenoterapia ar trebui să se axeze pe oferirea unei oxigenări adecvate fără a furniza în mod inutil o saturație crescută în  $O_2$ . Pacienții pot avea nevoie de  $O_2$  și după externarea din spital până la rezolvarea completă a exacerbării.

**Suport ventilator** Studii numeroase sugerează că ventilația neinvazivă pe mască (NIV) poate îmbunătăți evoluția în exacerbările acute ale BPOC însoțite de insuficiență respiratorie ( $Pa_{CO_2} > 45$  mmHg). Contraindicațiile

NIV sunt: instabilitate cardiovasculară, afectarea statusului mintal, incapacitate de cooperare, secreții abundente, anomalii sau traumatisme faciale, obezitate morbidă sau arsuri extinse. Hipercarbia progresivă, hipoxemia refractară, alterarea statusului mintal care împiedică folosirea NIV, instabilitatea hemodinamică și stopul respirator impun intubația endotraheală pentru ventilație mecanică. Pentru a evita apariția auto-PEEP este necesar un timp expirator suficient.

Pentru mai multe detalii, vezi Reilly J. J. Jr., Silverman E. K., Shapiro S. D.: Obstructive Pulmonary Disease, cap. 260, p. 2151, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 141

### Pneumonia, bronșiectaziile și abcesul pulmonar

#### PNEUMONIA

Pneumonia, adică infecția parenchimului pulmonar, se clasifică în: pneumonii dobândite în comunitate și pneumonii nosocomiale. Ultima categorie este subdivizată în pneumonii dobândite în spital și pneumonii asociate ventilației; se asociază cu spitalizare  $\geq 48$  de ore, spitalizare  $\geq 2$  zile în ultimele 3 luni, dializă cronică, tratament perfuzabil administrat la domiciliu, îngrijirea plăgilor la domiciliu sau contactul cu un pacient cu infecție rezistentă la mai multe antibiotice (MDR-multidrug-resistant).

#### FIZIOPATOLOGIE

- Patogenii microbieni pătrund în tractul respirator inferior prin aspirarea din orofaringe (cea mai frecventă cale), prin inhalarea de picături respiratorii contaminate, pe cale sangvină sau prin contiguitate de la pleura sau spațiul mediastinal infectat.
- Înainte ca boala să se manifeste, particulele infectate depășesc capacitatea macrofagelor și a altor componente ale sistemului imunitar (de exemplu, proteinele A și D din surfactant) de a elimina bacteriile.
- Pneumonia clasică (reprezentată de cea produsă de *Streptococcus pneumoniae*) prezintă un pattern lobar și evoluează în patru faze caracterizate prin modificări alveolare:
  - edem: exsudatul proteic este prezent în alveole;
  - hepatizare roșie: în exsudatul intraalveolar sunt prezente eritrocite și neutrofile;



- hepatizare gri: neutrofilele și depozitele fibrinoase sunt abundente;
- rezoluție: macrofagele reprezintă tipul celular predominant.
- În pneumonia de ventilație, bronșiolita respiratorie poate precede un infiltrat aparent radiologic.

## PNEUMONIILE DOBÂNDITE ÎN COMUNITATE

### Microbiologie

Cu toate că multe bacterii, virusuri, fungi și protozoare pot cauza acest tip de pneumonie, majoritatea cazurilor sunt cauzate de relativ puțin agenți patogeni. În > 50% dintre cazuri, nu poate fi determinată etiologic.

- Bacteriile tipice sunt: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, precum și bacterii Gram-negative ca *Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*.
- Microorganismele atipice includ: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, specii de *Legionella*, precum și virusuri respiratorii (de exemplu, virusul gripal, adenovirusuri, virusul sincițial respirator).
  - La 18% dintre cazurile de pneumonie dobândită în comunitate și care necesită spitalizare, cauza este un virus.
  - 10-15% dintre cazurile de pneumonie dobândită în comunitate sunt polimicrobiene și implică o combinație de microorganisme tipice sau atipice.
- Implicarea anaerobilor, care joacă un rol semnificativ în acest tip de pneumonii doar când aspirația precede apariția manifestărilor clinice cu zile sau săptămâni, produce adeseori empiem semnificativ.

### Epidemiologie

Pneumoniile dobândite în comunitate afectează anual aproximativ 4 milioane de adulți în Statele Unite, 80% dintre ei fiind tratați în ambulator; cauzează 45 000 de decese anual și se asociază cu costuri anuale de 9-10 miliarde de dolari.

- Sunt mai frecvente la vârste extreme (adică < 4 ani și > 60 de ani).
- Factorii de risc includ: alcoolismul, astmul bronșic, imunosupresia, instituționalizarea și vârsta  $\geq 70$  de ani (vs. 60-69 de ani).
- Există mulți factori – de exemplu, fumatul, boala pulmonară obstructivă cronică, colonizarea cu *S. aureus* metilino-rezistent (MRSA), spitalizare sau terapie cu antibiotice recentă – care influențează tipurile de agenți patogeni care trebuie luați în considerare în diagnosticul etiologic.

### Manifestări clinice

Manifestările clinice includ: febră, frisoane, tuse (fie neproductivă, fie productivă cu spută mucoidă, purulentă sau roșiatică), durere toracică de tip pleuritic și dispnee.

- Pot apărea și alte simptome: greață, vărsături, diaree, stare de oboseală, cefalee, mialgii și artralgii.
- Pacienții vârstnici pot prezenta simptome atipice, cum ar fi stare de confuzie, dar puține alte simptome.
- La examinarea fizică, se observă tahipnee, vibrații vocale crescute sau scăzute, matitate la percuție –reflectând consolidarea sau prezența de lichid pleural, raluri crepitante, zgomote respiratorii bronșice, frecătură pleurală.

## Diagnostic

Sunt necesare atât confirmarea diagnosticului, cât și evaluarea posibilei etiologii. Deși nu există date care să demonstreze că tratamentul direcționat pe patogeni specifici este superior celui empiric, un diagnostic etiologic permite restrângerea regimului empiric, identificarea germenilor cu implicații asupra siguranței publice (de exemplu, *Mycobacterium tuberculosis*, virusul gripal) și monitorizarea tendinței de susceptibilitate antibiotică.

- Adeseori este necesară **radiografia toracică** pentru a diferenția pneumonia dobândită în comunitate de alte afecțiuni, în special dacă sensibilitatea și specificitatea caracteristicilor fizice pentru pneumonia comunitară sunt doar de 58% și, respectiv, 67%.
  - CT toracic poate fi util la pacienții cu suspiciune de pneumonie postobstructivă;
  - Unele aspecte radiologice sugerează etiologia; de exemplu, prezența de pneumatocele sugerează pneumonia cu *S. aureus*.
- **Proba de spută** trebuie să conțină > 25 de polimorfonucleare și < 10 celule epiteliale scuamoase pe fiecare câmp al microscopului la o mărire puternică pentru a fi adecvată pentru cultură. Sensibilitatea culturilor de spută este foarte variabilă; în cazurile de pneumonie pneumococică dovedită, sensibilitatea la identificarea bacteriei este ≤ 50%.
- **Hemoculturile** sunt pozitive la 5-14% dintre cazuri, cel mai frecvent obținându-se *S. pneumoniae*. Hemocultura este opțională pentru pacienții cu pneumonie comunitară, dar este obligatorie la cei cu risc înalt (de exemplu, în caz de hepatopatie cronică sau asplenie).
- Poate fi utilă **testarea urinară** a antigenului pentru *S. pneumoniae* sau *Legionella pneumophila*.
- **Serologie**: un nivel de patru ori mai mare al anticorpilor IgM ajută la diagnosticarea pneumoniei cauzată de anumiți agenți patogeni; totuși, timpul necesar pentru a obține rezultatul final limitează utilizarea serologiei.

## TRATAMENT

### Pneumonia dobândită în comunitate

## DECIZIA DE SPITALIZARE

- Există două tipuri de seturi de criterii pentru identificarea pacienților care trebuie spitalizați. Nu este stabilit clar care set este superior, fiind necesar să se ia în considerare factorii relevanți pentru fiecare pacient în parte.
  - Indexul severității pneumoniei (PSI): punctele sunt acordate pentru 20 de variabile, printre care vârsta, afecțiunile asociate, anomalii ale examenului fizic sau ale testelor de laborator. În funcție de aceste valori, pacienții sunt împărțiți în cinci clase de risc al mortalității.
  - CURB-65: sunt luate în considerare cinci variabile: confuzie (C), uree > 7 mmol/L (U); rata respiratorie ≥ 30/min (R); presiunea sangvină sistolică ≤ 90 mmHg sau diastolică ≤ 60 mmHg (B) și vârsta ≥ 65 de ani (65). Pacienții cu scor 0 sunt tratați la domiciliu, cei cu scor 2 trebuie spitalizați, iar cei cu un scor ≥ 3 necesită tratament în secția de terapie intensivă.



### TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

- Recomandările pentru tratamentul antibiotic empiric în cazul pneumoniei comunitare sunt redată în **Tabelul 141-1**. Recomandările sunt ținute pe *S. pneumoniae* și patogenii atipici; datele retrospective sugerează că această abordare scade rata mortalității.
- Pacienții tratați inițial cu antibiotice administrate intravenos pot trece la administrare orală când pot ingera și absorbi medicamentele, sunt stabili hemodinamic și starea clinică s-a îmbunătățit.
- În trecut, tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate avea o durată de 10-14 zile, dar un tratament cu fluorochinolone timp de 5 zile este suficient pentru cazurile necomplicate. În cazurile cu bacteriemie, infecție metastatică sau cu un agent patogen virulent și în cazurile severe, tratamentul se face pe o perioadă mai lungă.
- Febra și leucocitoza se rezolvă de obicei în 2-4 zile. Pacienții care nu răspund la tratament după 3 zile trebuie reevaluați, luând în considerare diagnostice alternative, rezistența la antibiotice și a agentului patogen sau posibilitatea administrării greșite a unui medicament.

### Complicații

Complicațiile frecvente ale pneumoniei dobândite în comunitate sunt: insuficiența respiratorie, șocul și insuficiența multiorganică, coagulopatii și exacerbări ale afecțiunilor coexistente. Infecția metastatică (de exemplu, abcesul cerebral, endocardita) apare rareori, dar necesită tratament de urgență.

- Abcesul pulmonar poate apărea în asociație cu aspirația sau infecția cauzată de un singur patogen implicat în pneumonia dobândită în comunitate (de exemplu, MRSA dobândit în comunitate sau *P. aeruginosa*). Se efectuează drenaj și se administrează antibiotice adecvate.
- Orice exsudat pleural semnificativ trebuie diagnosticat și tratat. Dacă lichidul are pH < 7, un nivel al glucozei < 2,2 mmol/L și al lactat dehidrogenazei > 1 000 U sau conține bacterii (sau în culturi), trebuie drenat, fiind necesar un tub de dren toracic.

### Supraveghere

Modificările radiologice toracice se remit după 4-12 săptămâni. Pacienții trebuie vaccinați antigripal și antipneumococic (dacă este necesar).

### PNEUMONIA NOSOCOMIALĂ (VEZI, DE ASEMENEA, CAP 87)

#### ■ PNEUMONIA ASOCIATĂ VENTILAȚIEI

##### Microbiologie

Agenții etiologici potențiali sunt patogenii MDR și non-MDR; dominanța diferiților patogeni depinde de durata spitalizării în perioada de infecție.

##### Epidemiologie, fiziopatologie și manifestări clinice

Prevalența estimată pentru pneumonia asociată ventilației este de 6-52 de cazuri la 100 de pacienți cu rata de risc cea mai crescută în primele 5 zile de ventilație mecanică.

## TABELUL 141-1 ANTIBIOTICE PENTRU TRATAMENTUL EMPIRIC AL PNEUMONIEI DOBÂNDITE ÎN COMUNITATE

### În ambulator

Pacient anterior sănătos, care nu a primit antibiotice în ultimele 3 luni:

- Un macrolid [claritromicină (500 mg p.o. x 2/zi) sau azitromicină (500 mg p.o. o dată, apoi 250 mg/zi) **sau**
- Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi)

Comorbidități sau tratament antibiotic în ultimele 3 luni: se alege o alternativă din diferite clase

- O fluorochinolonă respiratorie [moxifloxacină (400 mg p.o. pe zi), gemifloxacină (320 mg p.o. pe zi) sau levofloxacină (750 mg p.o. pe zi)] **sau**
- Un agent beta-lactamic [de preferat: amoxicilină în doze mari (1 g x 3/zi) sau amoxicilină/clavulanat (2 g x 2/zi); alternative: ceftriaxonă (1-2 g i.v. pe zi), cefpodoximă (200 mg p.o. x 2/zi) sau cefuroxim (500 mg p.o. x 2/zi) **plus** un macrolid]<sup>a</sup>

În zonele cu frecvență crescută a unui nivel înalt al rezistenței pneumococice la macrolide<sup>b</sup>, se iau în considerare alternativele listate mai sus pentru pacienții cu comorbidități.

### Pacienți spitalizați, dar nu în ATI

- O fluorochinolonă respiratorie [moxifloxacină (400 mg p.o. sau i.v. pe zi), gemifloxacină (320 mg p.o. pe zi) sau levofloxacină (750 mg p.o. sau i.v. pe zi)]
- Un beta-lactam<sup>c</sup> [cefotaxim (1-2 g i.v. la 4-6 ore) sau ertapenem (1 g i.v. pe zi la pacienții selectați)] **plus** un macrolid<sup>d</sup> [claritromicină sau azitromicină p.o. (ca mai sus, pentru pacienții anterior sănătoși) sau azitromicină i.v. (1 g o dată, apoi 500 mg pe zi)]

### Pacienți spitalizați, în ATI

- Un agent beta-lactamic<sup>e</sup> [cefotaxim (1-2 g i.v. la 8 ore), ceftriaxonă (2 g i.v. pe zi) sau ampicilină-sulbactam (2 g i.v. la 8 ore)] **plus**
- Azitromicină sau o fluorochinolonă (ca mai sus, pentru pacienții spitalizați, dar nu în ATI)

### Preocupări speciale

Dacă se suspicionează *Pseudomonas*:

- Un agent beta-lactamic antipneumococic, antipseudomonas [piperacilină/tazobactam (4,5 g i.v. la 6 ore), cefepim (1-2 g i.v. la 12 ore), imipenem (500 mg i.v. la 6 ore) sau meropenem (1 g i.v. la 8 ore)] **plus** ciprofloxacină (400 mg i.v. la 12 ore) sau levofloxacină (750 mg i.v. pe zi)
- Un agent beta-lactamic (listat mai sus) **plus** un aminoglicozid [amikacină (15 mg/kg pe zi) sau tobramicină (1,7 mg/kg pe zi)] **plus** azitromicină
- Un agent beta-lactamic<sup>f</sup> (listat mai sus) **plus** un aminoglicozid **plus** o fluorochinolonă antipneumococică

Dacă se suspicionează CA-MRSA

- Se adaugă limezolid (600 mg i.v. la 12 ore) sau vancomicină (1 g i.v. la 12 ore)

<sup>a</sup> Doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi) este o alternativă la macrolide.

<sup>b</sup> CMI > 16 µg/mL la 25% dintre microorganisme izolate.

<sup>c</sup> La pacienții alergici la penicilină se utilizează o fluorochinolonă respiratorie.

<sup>d</sup> Doxiciclină (100 mg i.v. la 12 ore) este o alternativă la macrolide.

<sup>e</sup> La pacienții alergici la penicilină se utilizează o fluorochinolonă respiratorie și aztreonam (2 g i.v. la 8 ore).

<sup>f</sup> La pacienți alergici la penicilină se substituie aztreonamul.

**Abrevieri:** CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* metilicilino-rezistent comunitar.



- Există trei factori importanți în patogeneza pneumoniei asociate ventilației: colonizarea orofaringelui cu microorganisme patogene, aspirația acestor microorganisme în tractul respirator inferior și compromiterea mecanismelor de apărare ale gazdei.
- Manifestările clinice sunt similare altor tipuri de pneumonie.

### Diagnostic

În general, această afecțiune este supradiagnosticată, de aceea sunt necesare culturi cantitative pentru a determina încărcătura bacteriană, cu scopul de a deosebi colonizările de infecția adevărată; cu cât probele pentru diagnostic sunt obținute mai distal în arborele respirator, cu atât rezultatele sunt mai specifice.

### TRATAMENT Pneumonia asociată ventilației

- Vezi **tabelul 141-2** pentru opțiuni de tratament empiric în cazul pneumoniilor nosocomiale.
  - Rata crescută a mortalității se asociază cu tratament empiric inițial inadecvat.
  - Când microorganismul cauzator este identificat, tratamentul trebuie modificat.
  - Ameliorarea simptomelor se produce în 48-72 de ore de la inițierea antibioterapiei.
- Eșecul tratamentului nu este neobișnuit, în special când sunt implicați patogeni MRD; MRSA și *P. aeruginosa* se asociază cu un risc de eșec al tratamentului.
- Complicațiile pneumoniei asociate ventilației includ: prelungirea perioadei de ventilație, a perioadei de ședere în ATI și pneumonia necrozantă cu hemoragie pulmonară sau bronșiectazie. Acest tip de pneumonie prezintă un risc crescut de mortalitate.
- Strategiile eficiente de profilaxie a pneumoniei asociate cu ventilația sunt enumerate în **Tabelul 141-3**.

### ■ PNEUMONIILE NOSOCOMIALE

Mai puțin studiate ca pneumoniile asociate ventilației, acest tip de pneumonie implică patogeni non-MDR. De asemenea, pot fi implicați frecvent și germeni anaerobi din cauza riscului crescut de macroaspirație la pacienții neintubați.

### ■ BRONȘIECTAZIA

#### Etiologie și epidemiologie

Bronșiectazia este o dilatare anormală și permanentă a bronhiilor; poate fi focală (din cauza obstrucției) sau difuză (din cauza unui proces sistemic sau infecțios). Cauzele bronșiectaziei pot fi infecțioase sau neinfecțioase.

- Epidemiologia variază mult în funcție de etiologia subiacentă; în general, incidența bronșiectaziei crește cu vârsta și este mai frecventă la femei față de bărbați.
- 25-50% dintre cazurile de bronșiectazie sunt idiopatice.

#### Patogeneză

Cel mai des citat mecanism al bronșiectaziei infecțioase este „ipoteza cercului vicios”, în care susceptibilitatea la infecții și clearance-ul mucociliar insuficient determină colonizarea microbiană a arborelui bronșic. Mecanismele propuse pentru bronșiectaziile neinfecțioase includ reacțiile mediate imun care

**TABELUL 141-2 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC EMPIRIC AL PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE****Pacienți fără factori de risc pentru patogeni MDR**Ceftriaxonă (2 g i.v. la 24 de ore) **sau**Moxifloxacin (400 mg i.v. la 24 de ore), ciprofloxacină (400 mg i.v. la 24 de ore) sau levofloxacină (750 mg i.v. la 24 de ore) **sau**Ampicilină/sulbactam (3 g i.v. la 6 ore) **sau**

Ertapenem (1 g i.v. la 24 de ore)

**Pacienți cu factori de risc pentru patogeni MDR**1. Un agent  $\beta$ -lactamic;Ceftazidim (2 g i.v. la 8 ore) sau cefepim (2 g i.v. la 8-12 ore) **sau**Piperacilină/tazobactam (4,5 g i.v. la 6 ore), imipenem (500 mg i.v. la 6 ore sau 1 g i.v. la 8 ore) sau meropenem (1 g i.v. la 8 ore) **plus**

2. Un al doilea agent activ împotriva germenilor Gram-negativi:

Gentamicină sau tobramicină (7 mg/kg i.v. la 24 de ore) sau amikacină (20 mg/kg i.v. la 24 de ore) **sau**Ciprofloxacină (400 mg i.v. la 8 ore) sau levofloxacină (750 mg i.v. la 24 de ore) **plus**

3. Un agent activ împotriva germenilor gram-pozitivi:

Linezolid (600 mg i.v. la 12 ore) **sau**

Vancomicină (15 mg/kg, până la 1 g i.v. la 12 ore)

afectează peretele bronșic și deformarea parenchimului ca rezultat al fibrozei pulmonare (de exemplu, fibroza postiradiere sau fibroza pulmonară idiopatică).

**Manifestări clinice**

În mod tipic, pacienții acuză o tuse persistentă productivă, cu expectorație purulentă.

- Examenul clinic evidențiază raluri și wheezing la auscultația pulmonară; de asemenea, ocazional, pacienții prezintă degete hipocratice.
- În perioada de exacerbare acută, cantitatea de spută crește, aceasta devenind purulentă.

**Diagnostic**

Diagnosticul de bronșiectazie se bazează pe manifestările clinice asociate cu cele radiologice, de exemplu, aspectul de „șine de tramvai” sau „semnul inelului” (în incidența transversală, o zonă în care căile respiratorii au diametrul de cel puțin 1,5 ori mai mare decât vasele din jur), îngroșarea pereților sau spații chistice proeminente.

**TRATAMENT      Bronșiectazie**

Tratamentul bronșiectaziei infecțioase are ca scop controlul infecției active, creșterea clearance-ului secrețiilor transbronșice și a igienei bronșice.



**TABELUL 141-3 MECANISME PATOGENICE ȘI STRATEGII DE PREVENIRE PENTRU PNEUMONIA ASOCIATĂ VENTILAȚIEI**

Mecanisme patogene	Strategii de prevenire
Colonizarea orofaringelui cu bacterii patogene	
Eliminarea florei normale	Evitarea tratamentelor antibiotice prelungite
Aspirație orofaringiană în momentul intubației	Cură de scurtă durată de antibiotice profilactice pentru pacienții comatoși <sup>a</sup>
Reflux gastroesofagian	Hrănire enterală postpilorică <sup>b</sup> ; evitarea reziduurilor gastrice, agenți prokinetici
Proliferare excesivă a bacteriilor în stomac	Agenți profilactici care cresc pH-ul gastric <sup>b</sup> ; decontaminare selectivă a tractului digestiv cu antibiotice neabsorbabile <sup>b</sup>
Infecții încrucișate de la alți pacienți colonizați	Igiena mâinilor, în special cu produse pe bază de alcool; educație intensivă în legătură cu controlul infecțiilor <sup>a</sup> ; izolare; curățare adecvată a echipamentului neutilizabil
Aspirație de volume mari	Intubație orotraheală; evitarea sedării; decompresia obstrucției intestinului subțire
Microaspirație în jurul sondei endotraheale	
Intubație endotraheală	Ventilație noninvazivă <sup>a</sup>
Durata prelungită a ventilației	Trezire zilnică din sedare <sup>a</sup> , Protocoloale de „întărcare” <sup>a</sup>
Alterarea funcției de înghițire	Traheostomie <sup>a</sup> percutanată timpurie
Secreții acumulate deasupra sondei endotraheale	Ridicarea capului patului <sup>a</sup> ; aspirație continuă a secrețiilor subglotice cu o sondă endotraheală specială <sup>a</sup> ; evitarea reintubării; minimizarea sedării și a transportului pacientului
Alterarea mecanismelor de apărare la nivelul tractului respirator inferior	Controlul atent al glicemiei <sup>b</sup> ; scăderea pragului de transfuzie a hemoglobinei; formule specializate de hrănire enterală

<sup>a</sup> Aceste strategii s-au dovedit eficiente în cel puțin un studiu controlat.

<sup>b</sup> Strategii care s-au demonstrat negative în trialuri randomizate sau care au avut rezultate controversate.

- Exacerbările acute se tratează cu antibiotice (7-10 zile) contra unui microorganism prezumtiv sau identificat; *H. influenzae* și *P. aeruginosa* sunt izolați frecvent.
- Pentru a îmbunătăți clearance-ul secreției trans-bronșice sunt recomandate: hidratare, mucolitice, aerosalizare cu bronhodilatatoare și agenți hiperosmolari (de exemplu, soluție salină hipertona), fizioterapie toracică.
- Pacienții care prezintă  $\geq 3$  recurențe pe an beneficiază de tratament antibiotic supresiv pentru a reduce la minimum încărcătura bacteriană și frecvența exacerbărilor.
- În anumite cazuri, trebuie luată în considerare intervenția chirurgicală (inclusiv transplantul pulmonar).

## ■ ABCESUL PULMONAR

### Microbiologie

Abcesul pulmonar – infecție pulmonară care determină necroza parenchimului pulmonar – poate fi produsă de o varietate de microorganisme. Etiologia depinde, în parte, și de caracteristicile gazdei.

- Pacienții anterior sănătoși au risc crescut de infecții cu bacterii (de exemplu, *S. aureus*, *Streptococcus milleri*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus* grup A) și paraziți (de exemplu, *Entamoeba histolytica*, *Paragonimus westermani*, *Strongyloides stercoralis*).
- Pacienții predispuși la aspirație au risc mai crescut de infecție cu: bacterii anaerobe, *S. aureus*, *P. aeruginosa* și *F. necrophorum* (leziuni embolice), fungi endemici și mycobacterii.
- Pacienții imunocompromiși sunt susceptibili la: *M. tuberculosis*, *Nocardia asteroides*, *Rhodococcus equi*, specii de *Legionella*, *Enterobacteriaceae*, specii de *Aspergillus* și *Cryptococcus*.

### Manifestări clinice

Abcesele pulmonare nespecifice – în mod tipic considerate a fi produse de microorganisme anaerobe – se manifestă ca o infecție trenantă cu stare de oboșală, tuse productivă, febră, pierdere în greutate și anemie. Pacienții pot prezenta respirație urât mirositoare și infecții periodontale cu pioree sau gingivită.

### Diagnostic

Examinarea imagistică de elecție este CT pentru delimitarea precisă a leziunilor.

- Se pot efectua culturi din spută pentru a detecta bacteriile aerobe, dar nu se pot realiza pentru bacterii anaerobe.
- Probele din fluidul pleural sau din lavajul bronhoalveolar pot fi utile dacă sunt procesate prompt și adecvat pentru bacteriile anaerobe.

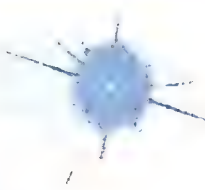
### TRATAMENT Abcesul pulmonar

Tratamentul depinde de etiologia suspiciunată sau stabilită.

- Majoritatea infecțiilor produse de bacteriile anaerobe trebuie tratate inițial cu clindamicină (600 mg i.v. x 4/zi). Orice combinație de  $\beta$ -lactam/inhibitor de  $\beta$ -lactanază reprezintă o alternativă.



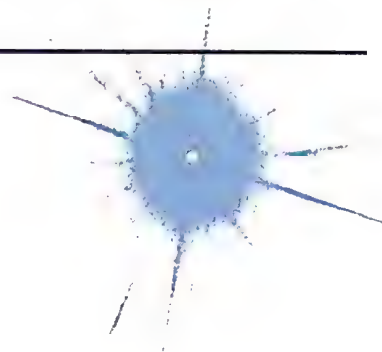
- Trecerea de la tratamentul parenteral la cel oral se poate face după ce pacientul este afebril și starea lui clinică s-a îmbunătățit.
- Deși durata tratamentului este variabilă, se recomandă ca tratamentul oral să fie continuat până când testele imagistice arată că leziunile pulmonare au dispărut sau s-a format o mică cicatrice stabilă.
- Febra care persistă încă 5-7 zile după începerea tratamentului antibiotic sugerează ineficiența tratamentului și este necesară excluderea unor factori ca: obstrucția, empiemul complicat și implicarea unor bacterii rezistente la antibiotice.
  - Ameliorarea stării clinice cu scăderea febrei apare de obicei în 3-5 zile, iar afebrilitatea se produce în 5-10 zile.
  - Dacă febra persistă 7-14 zile, se efectuează o bronhoscopie sau alte teste diagnostice pentru a evalua mai bine modificările anatomice și caracteristicile microbiologice.



Pentru mai multe detalii, vezi Mandell L. A., Wunderink R.: Pneumonia, cap. 257, p. 2130; și Baron R. M., Bartlett J. G.: Bronchiectasis and Lung Abscess, cap. 258, p. 2142, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 142

### Tromboembolismul pulmonar și tromboza venoasă profundă



#### DEFINIȚIE ȘI ISTORIC NATURAL

Tromboembolismul venos include tromboza venoasă profundă (TVP) și tromboembolismul pulmonar (TEP). TVP este rezultatul formării unui cheag de sânge într-o venă mare, de obicei la nivelul membrelor inferioare. TEP este consecința unei TVP, în care un tromb venos este dislocat de la locul de formare și ajunge în circulația arterială pulmonară. Aproximativ 50% dintre pacienții cu TVP la nivelul venelor pelviene sau proximale ale membrului inferior dezvoltă TEP, care, de cele mai multe ori, este asimptomatic. Tromboza venoasă izolată a gambei are un risc mai scăzut de producere a TEP. Deși TVP este tipic legată de formarea de trombi la nivelul venelor piciorului și/sau ale pelvisului, cateterul venoase au crescut riscul de apariție a TVP și la nivelul membrelor superioare. În absența TEP, complicația majoră a TVP este sindromul postflebitic, care produce edem cronic al piciorului și disconfort din cauza lezării valvelor venoase la nivelul membrului afectat. În forma sa cea mai severă, sindromul postflebitic determină apariția de ulcere cutanate. TEP este adeseori fatal, de obicei din cauza insuficienței ventriculare drepte progresive. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică este o altă complicație pe termen lung a TEP.

Au fost identificați și unii factori genetici (factorul V Leyden și mutația G20210A a protrombinei, dar s-a demonstrat că aceștia sunt implicați doar în puține dintre cazurile de boală tromboembolică venoasă. Au fost identificați și alți factori de risc, cum ar fi: imobilizarea în cursul călătoriilor prelungite, cancerul, obezitatea, fumatul, intervențiile chirurgicale, traumatismele, sarcina, anticoncepționalele orale și tratamentul de substituție hormonală postmenopauză. Afecțiunile care cresc riscul de tromboembolism venos sunt: cancerul și sindromul anticorpilor antifosfolipidici.

## EVALUARE CLINICĂ

### Anamneză

TVP se manifestă adeseori prin disconfort progresiv la nivelul gambei. În cazul TEP, cel mai frecvent simptom este dispneea. Durerea toracică, tusea sau hemoptizia pot indica un infarct pulmonar cu iritație pleurală. În cazul unui TEP masiv, poate apărea sincopa.

### Examinare fizică

Tahipneea și tahicardia sunt frecvent prezente în TEP. La examenul cordului se pot evidenția: vene jugulare turgescente și componenta pulmonară a zgometului 2 ( $P_2$ ) accentuată, ca și subfebrilitatea. Hipotensiunea arterială și cianoza sugerează un TEP masiv. Examenul fizic în cazul TVP poate evidenția doar o sensibilitate ușoară în gambă. Totuși, în cazul unui TVP masiv, se poate observa edemul marcat al coapsei și durere inghinală.

### Examene de laborator

Nivelul normal al D-dimerului plasmatic ( $< 500 \mu\text{g/mL}$ , prin tehnica ELISA) elimină diagnosticul de TEP la pacienții cu posibilitate mică de a avea TEP, deși pacienții spitalizați au deseori un nivel crescut din cauza altor procese patologice. Deși în TEP pot fi observate hipoxemia și un gradient al  $\text{O}_2$  alveolar- $\text{O}_2$  arterial crescut, dozarea gazelor sangvine arteriale este rareori utilizată în diagnosticul TEP. Creșterea nivelului troponinei serice, al proteinei plasmatice care leagă acizii grași și al peptidului natriuretic cerebral se asociază cu creșterea riscului de complicații și mortalitate în TEP. Electrocardiograma poate evidenția semnul S1Q3T3 în TEP, dar această caracteristică nu apare frecvent.

### Examinări imagistice

Ultrasonografia poate detecta TVP prin demonstrarea pierderii compresibilității venoase normale. Când se combină cu examinarea Doppler a fluxului venos, detectarea DVT prin ultrasonografie este excelentă. La pacienții la care studiul ecografic nu a pus diagnosticul, se pot efectua CT și RMN. Flebografia de contrast este foarte rar necesară. Aproximativ 50% dintre pacienții cu TEP nu prezintă dovezi imagistice pentru TVP.

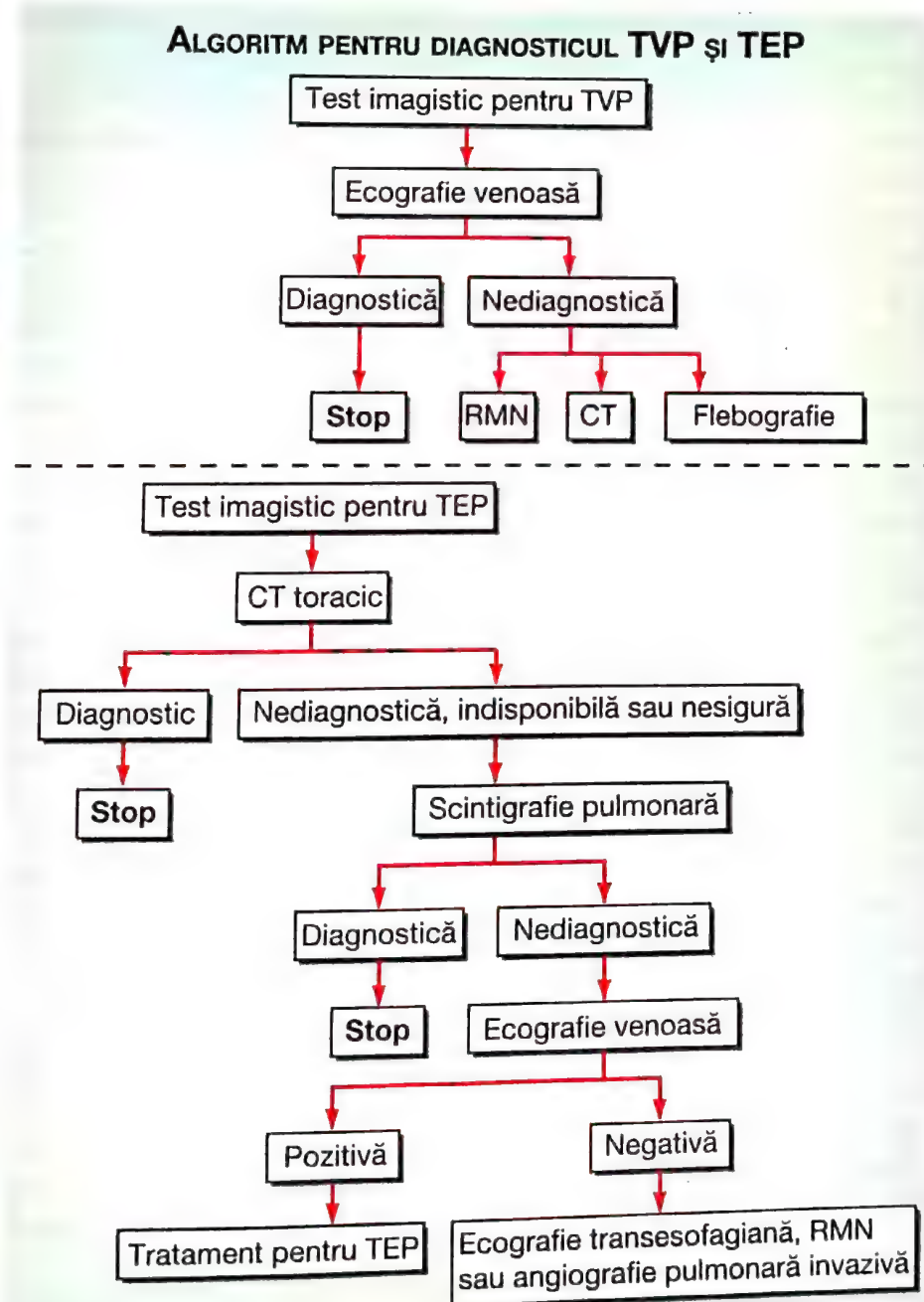
În TEP, radiografia toracică poate fi normală. Deși nu se observă de obicei, manifestările clasice ale TEP pe radiografia toracică sunt olighemia focală și densități periferice în formă de bandă. CT toracic cu administrare i.v. de substanță de contrast este principala explorare imagistică pentru diagnosticul TEP. Scintigrama de ventilație este utilizată în principal pentru pacienții care nu tolerează substanța de contrast. Ecocardiografia transtoracică este utilă în evaluarea hipokineziei ventriculare drepte cu TEP moderat până la masiv, dar nu se utilizează de obicei pentru diagnosticarea TEP. Ecocardiografia transesofagiană poate fi utilizată pentru identificarea TEP central masiv când nu se



poate efectua CT cu contrast (de exemplu, insuficiența renală sau alergie severă la substanța de contrast). Odată cu apariția CT toracic de contrast pentru diagnosticul TEP, angiografia pulmonară este astăzi rareori efectuată.

### Abordarea diagnostică integrată

În cazul suspiciunii clinice de TVP sau TEP, este necesară o abordare diagnostică integrată. În cazul persoanelor cu probabilitate clinică scăzută pentru TVP sau cu probabilitate mică sau moderată de TEP, se poate utiliza dozarea D-dimerului pentru a determina dacă sunt necesare și alte examinări imagistice. În Fig. 142-1 este prezentat un algoritm al studiilor imagistice citate în diagnosticul TVP și TEP. Diagnosticul diferențial al TVP include ruperea unui chist Baker și celulita. Pentru TEP, diagnosticul diferențial este mult mai vast și include: pneumonia, infarctul miocardic acut și disecția de aortă.



**FIGURA 142-1** Examinări imagistice utilizate pentru diagnosticul TVP și TEP.

## TRATAMENT

## Tromboza venoasă profundă și tromboembolismul pulmonar

**ANTICOAGULARE** Deși medicamentele anticoagulante nu lizează cheagurile deja existente în TVP sau TEP, ele limitează formarea ulterioară de trombi și permit apariția fibrinolizei. Pentru a se produce o anticoagulare promptă și efektivă, se utilizează ca tratament inițial al tromboembolismului venos medicamente anticoagulante cu administrare parenterală. În mod tradițional, a fost utilizată heparină nefracționată (UFH), având ca țintă un timp parțial de tromboplastină activată (TPTa) de 2-3 ori mai mare față de valoarea-martor. UFH se administrează de obicei în bolus 5 000-10 000 U, urmată de perfuzie continuă cu 1000 U/oră. Sunt necesare ajustări frecvente ale dozei pentru a obține și menține un TPTa terapeutică. Trombocitopenia indusă de heparină poate apărea în cazul UFH. Totuși, timpul de înjumătățire redus al UFH reprezintă un avantaj semnificativ.

Alternativele la UFH pentru anticoagulara acută sunt heparinele cu greutate moleculară mică (LMWH), de exemplu enoxaparina și deltaparina. Nu este necesară monitorizarea de laborator, dar dozele trebuie ajustate în caz de afectare renală sau obezitate. Medicamentul fondaparinux (o pentazaharidă) este o altă alternativă pentru UFH, care nu necesită monitorizare de laborator, dar doza trebuie ajustată în funcție de greutate și dacă există insuficiență renală. În cazul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină, se utilizează inhibitori ai trombinei (de exemplu, argatroban, lepirudin sau bivalirudin).

După începerea tratamentului cu agenți parenterali, se folosește de obicei warfarina pentru anticoagulara pe termen lung. Warfarina este inițiată imediat după administrarea de agenți parenterali; efectul complet al warfarinei necesită de obicei 5-7 zile; se administrează pentru a obține un raport normalizat internațional (INR) terapeutic al timpului de protrombină, care este de obicei 2,0-3,0. Doza de warfarină depinde de fiecare pacient în parte; de obicei, doza de inițiere este de 5 mg/zi, ajustându-se ulterior în funcție de INR.

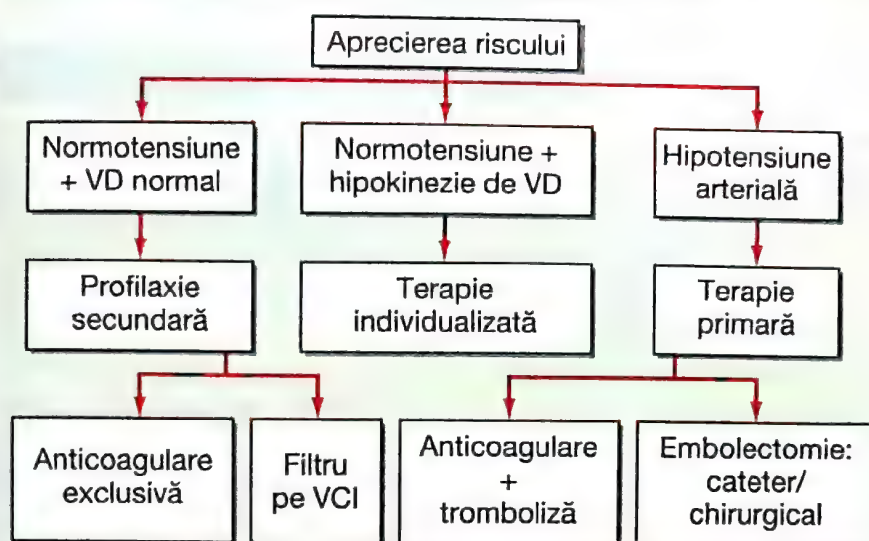
Sângerarea este cea mai importantă și frecventă complicație asociată cu tratamentul anticoagulant. Pentru sângerarea severă care apare în cursul tratamentului de UFH sau LMWH, se administrează protamină pentru a obține hemostaza imediat; hemoragia severă apărută în cursul tratamentului cu warfarină poate fi tratată cu crioprecipitat și plasmă proaspătă congelată; pentru sângerări mai puțin severe sau nivel al INR foarte crescut, se poate administra vitamină K. Factorul de coagulare VIIa recombinat uman este o opțiune pentru tratamentul sângerărilor care pun în pericol viața pacientului, apărute în timpul tratamentului cu warfarină. Warfarina este contraindicată în sarcină.

Durata tratamentului anticoagulant pentru TVP inițială sau TEP este de cel puțin 3-6 luni. Pacienții cu TVP sau TEP cauzate de traumatism, intervenție chirurgicală sau status hiperestrogenic au o rată scăzută de recurență după 3-6 luni de anticoagulare. Rata recurenței este crescută la pacienții cu cancer, TVP sau TEP idiopatică, neprovocată, și de aceea trebuie luată în considerare anticoagulara prelungită. TEP sau TVP recurente necesită de obicei anticoagulare pe timp nedefinit.

**ALTE MODALITĂȚI DE TRATAMENT** Deși tratamentul anticoagulant este esențial în tromboembolismul venos, pot fi folosite și alte terapii adiționale,



## ALGORITM PENTRU TRATAMENTUL TEP



**FIGURA 142-2** Tratamentul acut al tromboembolismului pulmonar; VD, ventricul drept; VCI, venă cavă inferioară.

pe baza aprecierii riscului de boală (Fig. 142-2). Pot fi inserate filtre pe vena cavă inferioară dacă tromboza reapare în pofida anticoagulării adecvate sau sângerarea continuă să fie activă. Tratamentul fibrinolitic (adeseori cu activator de plasminogen tisular) este recomandat în TEP cauzat de insuficiența cardiacă dreaptă, deși riscul de hemoragie este semnificativ. În TEP masiv se recomandă, de asemenea, embolectomia chirurgicală sau pe cateter.

Dacă pacientul cu TEP dezvoltă hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică, se recomandă intervenție chirurgicală (tromboendarterectomia pulmonară). Aceasta nu este eficientă în sindromul postflebitic.

Pentru mai multe informații, vezi Goldhaber S. Z.: Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Thrombembolism, cap. 262, p. 2170, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 143

## Boli pulmonare interstițiale

Bolile pulmonare interstițiale (BPI) reprezintă un grup de peste 200 de afecțiuni caracterizate prin afectarea parenchimotoasă difuză. BPI se clasifică în două grupe mari: (1) boli cu predominanța fibrozei și a inflamației, și (2) boli cu predominanța reacției granulomatoase în zonele interstițiale sau vasculare (Tabelul 143-1). BPI nu sunt maligne și nu sunt cauzate de agenți infecțioși; evoluția este de obicei cronică. Diagnosticul diferențial al BPI include adeseori: infecții (de exemplu, micobacterii atipice, fungi) și neoplasme (de exemplu,

**TABELUL 143-1 CATEGORIILE MAJORE DE BOLI INFLAMATORII PULMONARE ALVEOLARE ȘI INTERSTITIALE**

**Reacție pulmonară: alveolită, inflamație interstițială și fibroză**

**Cauze cunoscute**

Azbestoză

Fum, gaze

Medicamente (antibiotice, amiodaronă, săruri de aur) și agenți chimioterapeutici

Legate de fumat

Pneumonia interstițială descuamativă

Bronșiolita respiratorie asociată cu boala pulmonară interstițială

Granulomatoza cu celule Langerhans (granulomatoza eozinofilică a plămânului)

Iradiere

Pneumonia de aspirație

Sechele ale sindromului de detresă respiratorie a adultului

**Cauze necunoscute**

Pneumonia interstițială idiopatică

Fibroza pulmonară idiopatică (pneumonie interstițială obișnuită)

Pneumonia acută idiopatică (afectare alveolară difuză)

Pneumonia criptogenică organizată (bronșiolită obliterantă cu pneumonie organizată)

Pneumonia interstițială nespecifică

Boli de țesut conjunctiv

Lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, scleroză sistemică, sindromul Sjögren, polimiozită-dermatomiozită

Sindroame hemoragice pulmonare

Sindromul Goodpasture, hemosideroza pulmonară idiopatică, capilarita pulmonară izolată

Proteinoză alveolară pulmonară

Boli infiltrative limfocitare (pneumonia interstițială limfocitară asociată bolilor de țesut conjunctiv)

Pneumoniile eozinofilice

Limfangioleiomiomiozita

Amiloidoza

Boli ereditare

Scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, boala Niemann-Pick, boala Gaucher, sindromul Hermanski-Pudlak

Boli gastrointestinale sau hepatice (Boala Crohn, ciroza biliară primitivă, hepatita cronică activă, colita ulceroasă)

Boala grefă-contra-gazdă (transplant medular, transplant de organ solid)



**TABELUL 143-1 CATEGORIILE MAJORE DE BOLI INFLAMATORII PULMONARE ALVEOLARE ȘI INTERSTIȚIALE (CONTINUAȚEE)****Reacții pulmonare: granuloame****Cauze cunoscute**Pneumonita de hipersensibilizare  
(pulberi organice)

Pulberi anorganice: beriliu, siliciu

**Cauze necunoscute**

Sarcoidoza

Granulomatoza bronhocentrică

Vasculite granulomatoase

Granulomatoza limfomatoidă

Granulomatoză cu poliangită  
(Wegener), granulomatoza alergică  
Churg-Strauss

carcinomul bronhoalveolar, carcinomatoza limfangitică). Sarcoidoza, una dintre cele mai frecvente BPI asociate cu o reacție granulomatoasă, este discutată în [Cap. 177](#). Multe dintre BPI nu au o cauză cunoscută; totuși, unele dintre aceste afecțiuni sunt cunoscute a se asocia cu expunerea la factorii specifici din mediu (azbest, pulberi organice sau terapia cu radiații).

**ABORDAREA  
PACIENTULUI****Boala pulmonară interstițială**

**Istoric:** Primele manifestări clinice ale BPI sunt dispneea și tusea neproductivă. Debutul și durata simptomelor pot fi utile în efectuarea diagnosticului diferențial. Simptomele cronice (care durează luni sau chiar ani) sunt tipice pentru majoritatea BPI, incluzând fibroza pulmonară idiopatică (FPI), pneumoconiozele și histocitoza pulmonară cu celule Langerhans (HPCL sau granulomul eozinofilic). Simptomele subacute (care durează săptămâni sau luni) apar în multe BPI, în special în sarcoidoză, BPI induse de medicamente, pneumonita criptogenică organizată [PCO, cunoscută și ca bronșiolita obliterantă cu pneumonie organizată (BOPO)] și sindroamele hemoragice alveolare. Simptomele acute sunt neobișnuite pentru BPI, dar se observă de obicei în pneumonia interstițială acută (PIA), ca și în pneumonia eozinofilică și pneumonita de hipersensibilizare. Debutul acut al dispneei poate indica un pneumotorax, care apare în HPCL și scleroza tuberoasă/limfangioleiomiomatoza. Starea de oboseală și scăderea în greutate sunt manifestări comune în toate BPI. Simptomele care apar episodic sunt, de asemenea, neobișnuite, dar sunt tipice pentru pneumonia eozinofilică, pneumonita de hipersensibilizare și PCO.

Vârsta la prezentare este, de asemenea, un ghid pentru diagnosticul diferențial. Pacienții cu BPI au în mod tipic vârsta sub 60 de ani, în timp ce sarcoidoza, HPCL, limfangioleiomiomatoza (LAM) și BPI legate de bolile de țesut conjunctiv debutează la pacienți cu vârste între 20 și 40 de ani. LAM apare exclusiv la femei, în timp ce BPI din artrita reumatoidă (AR) apare la bărbați. Fumatul este un factor de risc pentru unele BPI (FPI, HPCL),

sindromul Goodpasture și bronșiolita respiratorie). Expunerile profesionale pot constitui factori de risc importanți pentru unele tipuri de pneumonite de hipersensibilizare, ca și pentru pneumoconioze. De asemenea, trebuie evaluat tratamentul cu radiații și medicamente.

*Examen fizic:* tahipneea și ralurile crepitante la bazele plămânilor la sfârșitul inspirului sunt observate de obicei în BPI inflamatorii, dar sunt mai rare în BPI granulomatoase. Degetele hipocratice se observă uneori la pacienții cu BPI avansate.

*Teste de laborator:* la unii pacienți cu BPI, dar fără boli de țesut conjunctiv, se pot decela anticorpi antimalarie și factorul reumatoid la niveluri scăzute. Anticorpul seric specifici pot confirma expunerea la antigeni relevanți în pneumonita de hipersensibilizare, dar nu demonstrează legătura de cauzalitate.

*Studii imagistice:* radiografia toracică nu oferă un diagnostic specific, dar crește posibilitatea BPI prin demonstrarea unui pattern reticular în câmpurile pulmonare inferioare. Opacități nodulare predominante în zonele superioare ale plămânilor apar în BPI severe, incluzând HPCL, sarcoidoza, pneumonita de hipersensibilizare cronică și silicoza. CT toracică de înaltă rezoluție este mai sensibilă în detectarea timpurie a BPI și este suficient de specifică pentru a se putea pune diagnosticul de BPI în cazul FPI, HPCL și azbestoză. Aspectul de „fagure de miere” este caracteristic pentru fibroza avansată.

*Probele funcționale respiratorii:* evaluarea funcției pulmonare permite aprecierea extinderii afectării pulmonare la pacienții cu BPI. Majoritatea acestor afecțiuni produc tulburare ventilatorie restrictivă cu reducerea capacității pulmonare totale. Volumul expirator forțat într-o secundă (VEMS sau FEV<sub>1</sub>) și capacitatea vitală forțată (CVF) sunt în mod tipic reduse, dar raportul VEMS/CVF este de obicei normal sau crescut. Reducerea capacității de difuziune a monoxidului de carbon ( $D_{LCO}$ ) se observă în mod obișnuit. Testul de efort cardiopulmonar este util pentru detectarea hipoxemiei induse de efort.

*Examinarea celulară și tisulară:* pentru a obține un diagnostic specific și pentru a evalua stadiul bolii, este necesară biopsia pulmonară. Bronhoscopia cu biopsii transbronșice poate fi diagnosticată în unele BPI, de exemplu, în sarcoidoză și pneumonia eozinofilică. În plus, se pot exclude infecțiile cronice sau carcinomatoza limfangitică. Dacă biopsia transbronșică nu oferă o cantitate suficientă de țesut pentru a stabili un diagnostic de finețe, se recurge la biopsia dirijată toracoscopic sau pe plămân deschis. Existența dovezilor de boală difuză în stadiul final (de exemplu, aspectul de „fagure de miere”) sau a altor factori majori de risc chirurgical reprezintă contraindicații relative pentru efectuarea acestor proceduri.

## PRINCIPII DE TRATAMENT

Dacă agentul etiologic poate fi identificat (de exemplu, actinomicete termofile în pneumonita de hipersensibilizare), stoparea expunerii la acel agent este obligatorie. Deoarece răspunsul la tratament este extrem de variabil în cazul diferitelor BPI, este esențială identificarea cauzelor tratabile. Tratamentul cu glucocorticoizi este foarte eficient în cazul pneumoniei eozinofilice, al PCO, al pneumonitei de hipersensibilizare (PH), al pneumonitei de iradiere și al BPI



indusă de medicamente. Se administrează de obicei prednison, 0,5-1,0 mg/kg/zi, 4-12 săptămâni, urmat de scăderea treptată a dozei. Pe de altă parte, glucocorticoizii nu sunt în mod tipic eficienți în FPI. Oprirea fumatului este esențială, în special pentru BPI legate de fumat, cum ar fi HPCL și bronșiolita respiratorie.

Măsurile terapeutice suportive includ suplimentarea de  $O_2$  pentru pacienții cu hipoxemie semnificativă ( $Pa_{O_2} < 55$  mmHg în repaus și/sau la efort); de asemenea, reabilitarea pulmonară poate fi benefică. La pacienții tineri cu BPI în stadii finale, se ia în considerare transplantul pulmonar.

## FORME PARTICULARE DE BPI

### Fibroza pulmonară idiopatică

FPI, cunoscută și sub denumirea de pneumonie interstițială obișnuită, este cea mai frecventă pneumonie interstițială idiopatică. Fumatul este un factor de risc pentru FPI. Simptomele respiratorii comune includ dispnee de efort și tuse neproductivă. Examenul fizic evidențiază raluri crepitante în ambele baze pulmonare; poate apărea hipocratism digital. CT toracic de rezoluție înaltă evidențiază opacități reticulare subpleurale predominant în câmpurile pulmonare inferioare, asociate cu aspectul de „fagure de miere” în stadiile avansate de boală. Probele funcționale respiratorii evidențiază un defect ventilator restrictiv cu reducerea  $D_{LCO}$ . De obicei, este necesară biopsia pulmonară chirurgicală pentru a confirma diagnosticul, deși manifestările clinice clasice pot să nu impună efectuarea unei biopsii. FPI poate prezenta exacerbari acute, caracterizate prin deteriorarea accelerată a stării clinice, în câteva zile până la câteva săptămâni. FPI răspunde slab la tratamentele farmacologice disponibile.

### Pneumonia interstițială nespecifică

Pneumonia interstițială nespecifică (PINS) este un pattern histologic care poate fi observat în bolile de țesut conjunctiv, BPI induse de medicamente și PH cronică. PINS este un proces restrictiv subacut cu manifestări similare cu FPI. CT de rezoluție înaltă arată aspect de „geam mat” bilateral; semnul „fagurelui de miere” este rareori observat. Spre deosebire de FPI, pacienții cu PINS au prognostic favorabil și, de obicei, răspund bine la tratamentul cu glucocorticoizi sistemici.

### BPI asociate cu boli de țesut conjunctiv

Manifestările pulmonare pot precede manifestările sistemice ale bolilor de țesut conjunctiv. Adicional implicării pulmonare directe, este necesar să se ia în considerare complicațiile terapiei (de exemplu, infecțiile oportuniste), slăbiciunea musculară, disfuncția esofagiană și malignitățile asociate ca factori contributori la anomaliile parenchimatoase pulmonare în cazul pacienților cu boli de țesut conjunctiv.

Scleroza sistemică progresivă (sclerodermia) include BPI, ca și boala pulmonară vasculară. Implicarea pulmonară tinde să fie extrem de rezistentă la tratamentele disponibile. Adicional fibrozei pulmonare, AR poate implica o serie de complicații pulmonare, inclusiv pleurezie, noduli pulmonari și vasculită pulmonară. BPI în cazul AR este mai frecventă la bărbați.

Și pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) pot prezenta complicații pulmonare cum ar fi revărsate pleurale, boală vasculară pulmonară, hemoragii pulmonare și BOPO. BPI cronică, progresivă nu apare în mod obișnuit.

## **Pneumonia criptogenică organizată**

Când apare un pattern patologic BOPO fără o altă afecțiune pulmonară primară, este utilizat termenul de *pneumonie criptogenică organizată* (PCO). Are manifestări asemănătoare gripei. Tratamentul cu glucocorticoizi este de obicei eficient.

## **Pneumonia interstițială descuamativă și bronșiolita respiratorie asociată cu BPI**

Pneumonia interstițială descuamativă (PID) include acumularea extinsă de macrofage în spațiile intraalveolare cu fibroză minimă. Apare aproape exclusiv la fumători și se ameliorează după stoparea fumatului. Bronșiolita respiratorie asociată BPI este un tip de PID care se caracterizează prin îngroșarea pereților bronșici, opacități cu aspect de geam mat și retenție de aer la CT cu rezoluție înaltă; se ameliorează la stoparea fumatului.

## **Proteinoza alveolară pulmonară**

Proteinoza alveolară pulmonară (PAP) este o afecțiune pulmonară difuză rară, mai frecventă la bărbați, caracterizată prin acumulare de material lipoproteic în spațiile aeriene distale; deci seamănă, dar nu este o BPI. De obicei, PAP se manifestă insidios, cu dispnee, stare de oboseală, scădere în greutate, tuse și subfebrilitate. Lavajul pulmonar asigură de obicei un beneficiu pe termen lung.

## **Infiltrate pulmonare cu eozinofilie**

Mai multe afecțiuni se caracterizează prin infiltrate pulmonare și eozinofilie. Eozinofilia tropicală este legată de infestații parazitare; pneumonia eozinofilică legată de medicamente este mai frecventă în țările occidentale. Sindromul Löffler este caracterizat în mod tipic prin infiltrate pulmonare migratorii și simptome clinice minime. Pneumonia eozinofilică acută implică infiltrate pulmonare cu hipoxemie severă. Pneumonia eozinofilică cronică face parte adeseori din diagnosticul diferențial al BPI; manifestările clinice sunt: febră, tuse și scădere în greutate, iar radiografia toracică arată infiltrate periferice. Pneumoniile eozinofilice răspund rapid la tratamentul cu glucocorticoizi.

## **Sindroamele hemoragice alveolare**

Există mai multe boli care pot produce hemoragie alveolară difuză, de exemplu sindroamele vasculitice sistemice [de exemplu, granulomatoza cu poliangeită (Wegener)], bolile de țesut conjunctiv (de exemplu, LES) și sindromul Goodpasture. Deși este un proces acut, episoadele recurente pot duce la fibroză pulmonară. În o treime dintre cazuri, hemoptizia poate să nu apară inițial.  $D_{LCO}$  poate fi crescut. Radiografia toracică arată de obicei opacități alveolare difuze sau sporadice. De obicei, se tratează cu doze crescute de metilprednisolon i.v., urmat de scăderea treptată a dozelor. Plasmafereza poate fi eficientă în sindromul Goodpasture.

## **Histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans**

HPCL este o boală pulmonară difuză legată de fumat care afectează în mod tipic bărbații cu vârsta între 20 și 40 de ani. Simptomele includ: tuse, dispnee, durere toracică, scădere în greutate și febră. Pneumotoraxul apare la 25% dintre pacienți. CT toracic de înaltă rezoluție evidențiază opacități nodulare în special în zonele superioare ale plămânilor și formațiuni chistice cu pereți subțiri,

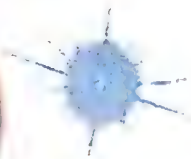




aspect virtual diagnostic pentru aceste afecțiuni. Stoparea fumatului reprezintă intervenția terapeutică esențială.

### Pneumonita de hipersensibilizare

PH este o afecțiune pulmonară inflamatorie cauzată de inhalarea repetată a unui agent organic de către un individ susceptibil; au fost implicați mai mulți agenți organici. Debutul bolii poate fi acut, cu tuse, febră, stare generală alterată și dispnee care se dezvoltă în 6-8 ore după expunere, subacut, cu tuse și dispnee care se agravează progresiv în câteva săptămâni, și cronic, asemănător BPI. Nu apare eozinofilie în sângele periferic; pot fi dozate precipitinele serice, ca indicator al expunerii la agenții din mediul înconjurător. Deși utilă în implicarea agenților specifici, prezența unei precipitine serice specifice nu este diagnostică deoarece la mulți dintre indivizii expuși fără PH se pot decela astfel de precipitine; de asemenea, pot apărea rezultate fals-negative. Diagnosticul se bazează pe: simptome, manifestări fizice, probe funcționale respiratorii (pattern obstructiv sau restrictiv) și examene imagistice (CT toracic arată de obicei opacități cu aspect de „geam mat” în formele acute și subacute), caracteristici pentru PH, istoricul expunerii la un antigen recunoscut și prezența de anticorpi pentru acest antigen. În unele cazuri, poate fi necesară biopsia pulmonară (transbronșică sau pe plămân deschis) pentru a confirma diagnosticul. Tratamentul constă în expunerea la agentul etiologic; corticosteroizii sistemici se administrează în PH subacută sau cronică.



Pentru mai multe informații, vezi King T. E. Jr.: Interstitial Lung Diseases, cap. 261, p. 2160; Gerke A. K., Hunninghake G. W.: Hypersensitivity Pneumonitis and Pulmonary Infiltrates With Eosinophilia, cap. 255, p. 2116, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 144

### Afecțiuni ale pleurei și ale mediastinului

#### REVĂRSATUL PLEURAL

##### Etiologie și abordare diagnostică

Revărsatul pleural este definit ca acumularea în exces de lichid pleural în interstițiul pulmonar, pleura parietală sau cavitatea peritoneală, sau ca scăderea cantității de lichid pleural drenat prin limfaticile pleurale parietale.

Există două tipuri majore de revărsat pleural: transsudat, produs de influența sistemică asupra formării sau a resorbției lichidului pleural, și exsudat, cauzat de influențe locale asupra formării sau a resorbției lichidului pleural. Principalele cauze de transsudat sunt: insuficiența ventriculară stângă, ciroza și sindromul nefrotic, iar pentru exsudat, cauzele sunt: pneumonia bacteriană, neoplasmul, infecțiile virale și embolia pulmonară. O listă mai extinsă a cauzelor revărsatului pleural exsudativ sau transsudativ apare în **Tabelul 144-1**. În cazul revărsatului

pleural de tip exsudativ sunt indicate proceduri diagnostice adiționale pentru a determina cauza bolii locale.

Lichidul exsudativ îndeplinește cel puțin unul dintre criteriile următoare, în timp ce transsudatul nu îndeplinește niciunul dintre acestea: raport crescut proteine din lichidul pleural/proteine serice ( $> 0,5$ ), lactat dehidrogenaza (LDH) din lichidul pleural mai mare de  $2/3$  din valoarea maximă din ser și raportul LDH pleural/LDH seric  $> 0,6$ . Totuși, aceste criterii identifică 25% dintre transsudate ca fiind exsudate. În cazul revărsatului pleural tip exsudat, lichidul este supus următoarelor teste: pH, concentrația glucozei și a amilazelor, număr de leucocite, studii microbiologice și citologice ale lichidului. În Fig. 144-1 este descris un algoritm pentru determinarea etiologiei revărsatului pleural.

Cele mai comune tipuri de revărsat pleural sunt descrise în continuare.

### Revărsatul pleural tip transsudat

Revărsatul pleural tip transsudat din insuficiența ventriculară stângă este adeseori bilateral, dacă este unilateral, este mai frecvent pe partea dreaptă decât pe cea stângă. Dacă este prezentă insuficiența cardiacă congestivă, toracocenteza nu este necesară întotdeauna pentru a confirma natura transsudativă a revărsatului pleural; totuși, toracocenteza diagnostică se recomandă dacă revărsatul nu este în cantități comparabile, pacientul este febril sau acuză durere toracică pleuritică. O propeptidă natriuretică cerebrală N-terminală (NT-proBNP)  $> 1\,500$  pg/mL este extrem de sugestivă pentru un revărsat pleural legat de insuficiența cardiacă congestivă.

### Revărsatele parapneumonice/empiemul

Revărsatele parapneumonice sunt de tip exsudat și se asociază cu infecții pulmonare bacteriene de contiguitate, incluzând pneumonia și abcesul pulmonar. În cazul infecțiilor pulmonare, prezența de lichid pleural liber poate fi demonstrată cu ajutorul radiografiei toracice în decubit lateral, al CT-ului toracic sau al ecografiei. Empiemul se referă la un revărsat intens purulent.

Oricare dintre următoarele cazuri constituie o indicație pentru practicarea toracostomiei pe tub (în ordinea descrescătoare a importanței); (1) prezența puroiului vâcos în spațiul pleural; (2) froțiuni gram-pozitive pentru microorganisme sau culturi din fluidul pleural pozitive; (3) glucoza din lichidul pleural  $< 3,3$  mmol/L ( $< 60$  mg/dL); (4) pH-ul lichidului pleural  $< 7,29$ ; sau (5) închistarea lichidului pleural.

Dacă lichidul pleural nu se poate drena în totalitate cu ajutorul unui tub de dren, se poate injecta pe tub un agent fibrinolitic (de exemplu, activator de plasmogen tisular 10 mg) sau se poate practica toracosopia pentru desfacerea aderențelor. Dacă aceste abordări nu sunt suficiente, este necesară decorticarea chirurgicală.

### Revărsatele secundare afecțiunilor maligne

Afecțiunile metastatice reprezintă o cauză frecventă a revărsatelor pleurale. Tumorile care determină revărsat pleural sunt: cancerul pulmonar, cancerul mamar și limfoamele. Nivelul glucozei în lichidul pleural poate fi extrem de scăzut. Diagnosticul se face de obicei prin citologia lichidului pleural. Dacă citologia lichidului obținut prin toracocenteză este negativă, se efectuează toracoscopie. Dispneea poate fi ameliorată prin toracocenteză terapeutică. Dacă lichidul





**TABELUL 144-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL REVĂRSATELOR PLEURALE****Revărsat pleural tip transsudat**

1. Insuficiență cardiacă congestivă
2. Ciroză
3. Embolie pulmonară
4. Sindrom nefrotic
5. Dializă peritoneală
6. Obstrucție de venă cavă superioară
7. Mixedem
8. Urinotorax

**Revărsat pleural tip exsudat**

1. Afecțiuni neoplazice
  - a. Boală metastatică
  - b. Mezoteliom
2. Boli infecțioase
  - a. Infecții bacteriene
  - b. Tuberculoză
  - c. Infestații fungice
  - d. Infecții virale
  - e. Infestații parazitare
3. Embolie pulmonară
4. Afecțiuni gastrointestinale
  - a. Perforația esofagului
  - b. Afecțiune pancreatică
  - c. Abcese intraabdominale
  - d. Hernie diafragmatică
  - e. După intervențiile chirurgicale pe abdomen
  - f. După scleroterapia endoscopică a varicelor esofagiene
  - g. După transplantul de ficat
5. Boli vasculare de collagen
  - a. Pleurită reumatoidă
  - b. Lupus eritematos sistemic
  - c. Lupus indus de medicamente
  - d. Limfadenopatie imunoblastică
  - e. Sindromul Sjögren
  - f. Granulomatoza cu poliangeită (Wegener)
  - g. Sindromul Churg-Strauss
6. După efectuarea unui bypass coronarian

*(continuare pe pagina următoare)*

## **TABELUL 144-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL REVĂRSATELOR PLEURALE (CONTINUARE)**

### **Revărsat pleural tip exsudat**

- 7 Expunere la azbest
- 8 Sarcoidoză
- 9 Uremie
- 10 Sindromul Meigs
- 11 Sindromul unghiilor galbene
- 12 Afecțiuni pleurale induse de medicamente
  - a Nitrofurantoin
  - b Dantrolen
  - c Metisergid
  - d Bromcriptină
  - e Procarbazină
  - f Amiodaronă
  - g Dasatinib
- 13 Sindromul de încălcare pulmonară
- 14 Radioterapie
- 15 Sindrom posttraumatic cardiac
- 16 Hemotorax
- 17 Leziuni iatrogene
- 18 Sindromul de hiperstimulare ovariană
- 19 Boală pericardică
- 20 Chilotorax

reapare, se poate efectua sclerozare pleurală cu abraziunea pleurei prin toracoscopie sau instilarea unui agent sclerozant (de exemplu, doxiciclină) pe tubul de dren; ca alternativă, se poate monta un mic cateter.

### **Revărsatele pleurale secundare tromboembolismului pulmonar**

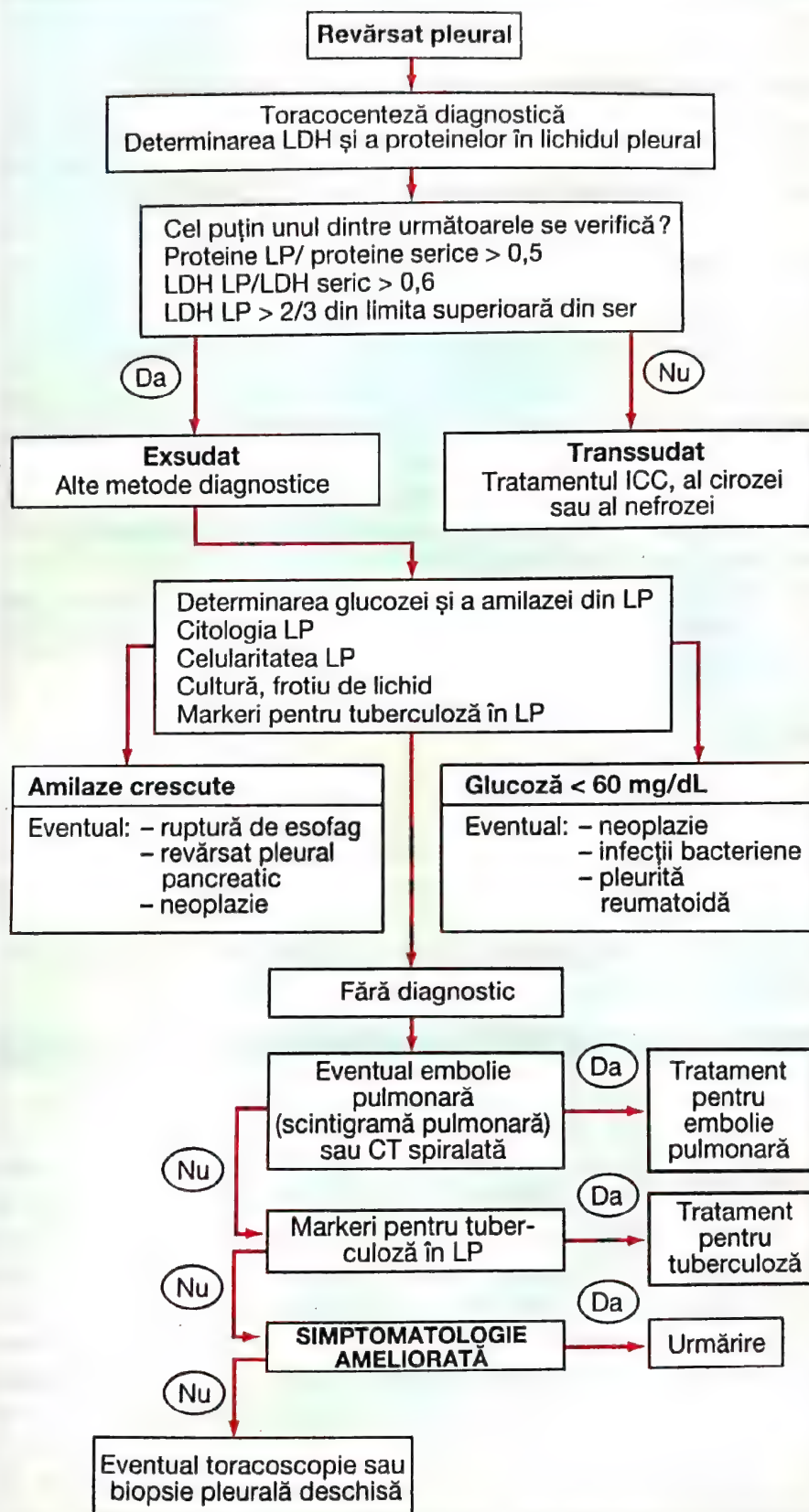
Revărsatul pleural din tromboembolismul pulmonar este de obicei un exsudat, dar poate fi transsudat. Prezența revărsatului pleural nu modifică tratamentul standard al emboliei pulmonare (Cap. 142). Dacă sub tratament anticoagulant volumul revărsatului crește, pacientul are probabil embolie recurentă, hemotorax sau empiem.

### **Pleurita tuberculoasă**

De obicei asociat cu infecția tuberculoasă primară, revărsatul pleural tuberculos este de tip exsudat, în el predominând limfocitele. Se evidențiază niveluri crescute ale markerilor tuberculozei (adenozin deaminază și interferon  $\gamma$ ) în lichidul pleural. Diagnosticul se confirmă prin culturi micobacteriene obținute din lichidul pleural (rată scăzută de culturi pozitive) sau prin biopsie pleurală (rată crescută de culturi pozitive în cazul biopsiei pe ac sau al toracoscopiei).



## ALGORITM DE DIAGNOSTIC PENTRU REVĂRSATUL PLEURAL



**FIGURA 144-1** Abordare diagnostică pentru revărsatele pleurale. ICC, insuficiență cardiacă congestivă; LDH, lactat de dehidrogenază; LP, lichid pleural.

Deși pleurita tuberculoasă se rezolvă frecvent fără tratament, tuberculoza activă poate apărea după un interval de câțiva ani dacă nu se administrează tratament antimicobacterian.

### Revărsatele pleurale secundare infecțiilor virale

În aproape 20% dintre cazurile de exsudat pleural nu este stabilit niciun diagnostic, infecțiile virale fiind implicate în multe dintre aceste cazuri. Aceste revărsate se remit spontan, fără sechele.

### Artrita reumatoidă (AR)

AR poate determina apariția unui exsudat pleural, care poate precede simptomele specifice. Nivelurile glucozei și al pH-ului în lichidul pleural sunt foarte scăzute. De obicei, apare la bărbații cu AR.

### Chilotoraxul

Chilotoraxul este un revărsat pleural de tip exsudativ cu un aspect lăptos și un nivel crescut al trigliceridelor ( $> 1,2 \text{ mmol/L}$  sau  $> 110 \text{ mg/dL}$ ). Cele mai frecvente cauze sunt traumatismul ductului toracic și tumorile mediastinului. Plasarea unui tub toracic este adeseori necesară, iar administrarea de octreo-tid poate fi benefică. Nu se practică toracostomia cu drenaj prelungit deoarece poate determina malnutriție.

### Hemotoraxul

Cauza cea mai frecventă a hemotoraxului este traumatismul; alte posibile etologii sunt ruperea vaselor sangvine sau tumorile. Când la puncția toracică se obține un lichid hemoragic, este obligatorie determinarea hematocritului. Dacă hematocritul lichidului pleural este  $> 50\%$  față de hematocritul din sângele periferic, pacientul are hemotorax. Tratamentul constă în amplasarea unui tub toracic. Dacă hemoragia pleurală depășește  $200 \text{ mL/oră}$ , se indică intervenție chirurgicală toracică.

## PNEUMOTORAXUL

Pneumotoraxul (Ptx) este definit prin prezența de aer în spațiul pleural. Ptx spontan apare în absența unui traumatism toracic în antecedente. Pneumotoraxul spontan primar apare la un individ fără o boală pulmonară subiacentă cunoscută, prin ruperea bulelor apicale subpleurale. Tratamentul inițial recomandat este aspirația simplă, dar, dacă recidivează, se recomandă toracostomia. Pneumotoraxul spontan secundar apare la un individ cu o afecțiune pulmonară cunoscută, mai frecvent în boala pulmonară obstructivă cronică. Tratamentul constă în amplasarea unui tub toracic; de asemenea, pot fi necesare toracosopia și/sau pleurodezia (cu abraziune pleurală sau un agent sclerozant).

Ptx traumatic, secundar unui traumatism toracic penetrant sau nepenetrant, se tratează prin toracostomie cu tub de dren. Ptx iatrogen apare după o biopsie pe ac transtoracică, toracocenteză, montarea unui cateter intravenos central sau o biopsie transbronșică. Tratamentul constă în suplimentarea aportului de oxigen, aspirație și toracostomie cu tub de dren. Ptx în tensiune apare de obicei în urma unui traumatism sau a ventilației mecanice. Presiunea pozitivă intrapleurală în cazul ventilației mecanice poate duce rapid la un Ptx în tensiune care determină scăderea debitului cardiac. Este o urgență medicală, tratamentul constând în amplasarea unui tub toracic sau introducerea unui ac gros în spațiul pleural prin spațiul II intercostal anterior.



## AFECȚIUNI ALE MEDIASTINULUI

Mediastinita poate fi acută sau cronică. Mediastinita acută este produsă prin perforarea esofagului sau după sternotomia mediană din chirurgia cardiacă. Perforarea esofagului se poate produce spontan sau iatrogen. Tratamentul constă în explorarea mediastinului, cura chirurgicală a plăgii esofagiene și drenajul spațiului pleural și mediastinal. Pacienții cu mediastinită după sternotomia mediană se prezintă de obicei cu secreții la nivelul plăgii; diagnosticul se stabilește prin puncție mediastinală. Tratamentul constă în drenaj de urgență, debridare și antibioterapie parenterală.

Mediastinita cronică îmbracă mai multe forme, de la inflamația granulomatoasă a ganglionilor limfatici mediastinali până la mediastinită fibrozantă. Cele mai multe cazuri sunt determinate de tuberculoză sau histoplasmoză; sunt posibile și alte etiologii, cum ar fi sarcoidoza și silicoza. Inflamația mediastinală granulomatoasă este de obicei asimptomatică. Pacienții cu mediastinită fibrozantă prezintă semne de compresie a structurilor mediastinale, cum ar fi sindromul de venă cavă superioară, compresia esofagului sau a căilor respiratorii mari. Mediastinita fibrozantă este foarte greu de tratat.

## Tumori mediastinale

Primul pas în evaluarea unei leziuni mediastinale este de a o încadra într-unul dintre cele trei compartimente ale mediastinului (anterior, mijlociu și posterior), deoarece fiecare are leziuni caracteristice diferite. Cele mai frecvente leziuni ale mediastinului anterior sunt: timoamele, limfoamele, teratoamele și tumorile tiroidiene. În mediastinul mijlociu, se localizează tumorile vasculare, ganglioni limfatici măriți de volum (de exemplu, cancer metastatic sau boală granulomatoasă), chisturi bronhogene și pleuropericardice. În mediastinul posterior, se găsesc de obicei tumori neurogene, chisturi gastroenterice și diverticuli esofagieni.

CT mediastinal este cea mai valoroasă metodă imagistică pentru diagnosticul tumorilor mediastinale. Examenul baritat al tractului gastrointestinal este indicat în evaluarea tumorilor din mediastinul posterior. Biopsia este necesară pentru diagnosticul tumorilor mediastinale; alte opțiuni de investigație sunt biopsia pe ac (percutantă sau bronhoscopia), mediastinscopia și toracosopia.

Pentru mai multe informații, vezi Light R. W.: Disorders of the Pleura and Mediastinum, cap. 263, p. 2178, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 145

## Tulburările ventilației

## DEFINIȚIE

Tulburările ventilației, caracterizate prin anomalii ale  $Pa_{CO_2}$ , includ tulburări ale producerii de  $CO_2$ , ale debitului ventilator sau ale spațiului mort respirator. Sunt multe afecțiuni care pot să determine creșterea producției de  $CO_2$ , boli ventilatorii cronice legate de un debit ventilator sau fracția spațiului mort inadecvate.

**■ ETIOLOGIE**

Hipoventilația cronică este produsă de boli pulmonare parenchimatose, afecțiuni ale peretelui toracic (de exemplu, cifoscolioză gravă), tulburări respiratorii legate de somn, boli neuromusculare și de afectarea reglării respirației. Sindromul obezitate-hipoventilație este caracterizat printr-un index de masă corporală  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  și tulburări respiratorii legate de somn (apnee obstructivă de somn);  $\text{Pa}_{\text{CO}_2} > 45 \text{ mmHg}$  și  $\text{Pa}_{\text{O}_2} < 70 \text{ mmHg}$ . Sindromul de hipoventilație centrală este o afecțiune rară, caracterizată prin insuficiența răspunsului respirator normal la hipoxemie și/sau hipercapnie.

**■ EVALUARE CLINICĂ**

Simptomele-cheie ale hipoventilației sunt: dispneea de efort, ortopneea, somnolență diurnă, cefalee matinală și anxietate. Bolile parenchimului pulmonar și boala pulmonară interstițială au adeseori ca simptome dispneea și tusea. Tulburările respiratorii legate de somn se caracterizează prin somnolență diurnă, sforăit și somn fragmentat. Ortopneea apare frecvent în afecțiunile neuromusculare, deși slăbiciunea la nivelul extremităților sau la nivelul altor grupe musculare precede adeseori starea de slăbiciune a musculaturii respiratorii. Hipoventilația legată de afecțiuni neuromusculare sau ale peretelui toracic variază de la asimptomatic la hipoventilație nocturnă și apoi la hipercapnie diurnă. Utilizarea cronică de narcotice și hipotiroidismul afectează reglarea respirației.

Examenul fizic, studiile imagistice toracice (radiografie toracică și, posibil, CT toracic) și probele funcționale respiratorii demonstrează cele mai multe cauze ale hipoventilației legate de parenchimul pulmonar și peretele toracic. Măsurarea proteinelor inspiratorii și expiratorii maxime pot evalua forța mușchilor respiratori. De asemenea, se poate efectua polisomnografia pentru a demonstra existența apneei obstructive de somn. Dacă pacientul prezintă hipercapnie cu funcție pulmonară normală, funcția mușchilor respiratori normală și diferență  $\text{P}_{\text{O}_2}$  alveolară- $\text{P}_{\text{O}_2}$  arterială normală, pot fi prezente tulburări ale reglării respirației, care sunt demonstrate prin polisomnografie. Testele de laborator arată creșterea  $\text{Pa}_{\text{CO}_2}$ , precum și reducerea  $\text{Pa}_{\text{O}_2}$ . În hipoventilație cronică, pH-ul sangvin este normal, dar apare creșterea compensatorie a nivelului bicarbonatului seric. În cele din urmă, se pot dezvolta hipertensiunea pulmonară și cordul pulmonar. În sindromul de hipoventilație centrală, hipercapnia se agravează substanțial în timpul somnului.

**TRATAMENT****Hipoventilație**

În toate formele de hipoventilație se administrează oxigen pentru a corecta hipoxemia. Tratamentul sindromului de obezitate-hipoventilație constă în reducerea greutatei corporale și ventilație cu presiune continuă pozitivă (CPAP) în timpul somnului. La unii pacienți, poate fi necesară presiune continuă pozitivă cu două niveluri (BiPAP).

Ventilația cu presiune pozitivă neinvazivă în timpul somnului poate oferi suport ventilator și poate trata apneea asociată cu afecțiuni neuromusculare, ale peretelui toracic și hipoventilație de tip central. În cazul afecțiunilor neuromusculare progresive, poate fi necesar suport ventilator mecanic permanent.

Pacienții cu boli care afectează reglarea respirației pot fi tratați prin stimularea nervului fenic.



**HIPERVENTILAȚIA****■ ETIOLOGIE**

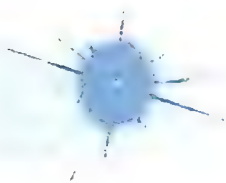
Hiperventilația este produsă de ventilația în exces,  $Pa_{CO_2}$  scăzând sub limita normală. Deși starea de anxietate poate contribui la inițierea și progresia hiperventilației, nu întotdeauna aceasta este legată de anxietate. Hiperventilația poate precede anumite stări patologice sistemice, de exemplu, cetoacidoza diabetică.

**■ EVALUARE CLINICĂ**

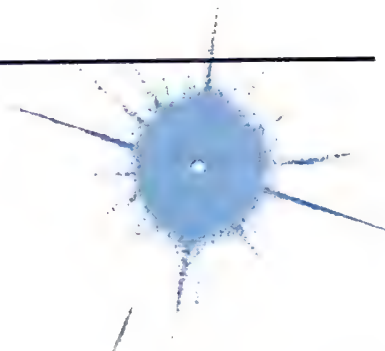
Simptomele hiperventilației cronice sunt: dispnee, paretezii, cefalee, tetanie și dureri toracice atipice. Testele de laborator în hiperventilația cronică evidențiază  $Pa_{CO_2}$  scăzut, de un nivel scăzut al bicarbonatului seric iar pH-ul sangvin este aproape normal.

**TRATAMENT Hiperventilație**

Tratamentul hiperventilației cronice este problematic. Pot fi utile identificarea factorilor etiologici și excluderea diagnosticelor alternative.



Pentru mai multe informații, vezi McConville J. F., Solway J.: Disorders of Ventilation, cap. 264, p. 2182, în HPIM-18.

**CAPITOLUL 146****Apneea de somn****■ DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE**

Apneea de somn se definește ca prezența a cel puțin cinci episoade pe oră de apnee (întreruperea fluxului de aer  $\geq 10$  secunde). Apneea de somn obstructivă/sindromul de hipoapnee (ASOSH) este cauza medicală cea mai frecventă a somnolenței diurne. ASOSH este produsă de închiderea căilor aeriene superioare în timpul inspirației, punctată de scurte perioade de trezire din somn care termină episoadele de apnee. Factorii de risc pentru ASOSH sunt: obezitatea și mandibula sau maxilarul scurtat anatomic. Hipotiroidismul și acromegalia sunt boli sistemice asociate cu ASOSH.

Apneea de somn centrală (ASC) se caracterizează prin pauze respiratorii în timpul somnului legate de absența efortului respirator; apare, de obicei, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau accident vascular cerebral; ASC spontan este rar.

**■ EVALUARE CLINICĂ**

Simptomele ASOSH includ: somnolență diurnă, afectarea performanțelor cognitive, senzație de sufocare în timpul somnului, nicturie și scăderea libidoului. Sforăitul puternic este raportat în mod tipic de partener. Depresia și hipertensiunea arterială se asociază cu ASOSH, iar riscul de boală cardiovasculară

poate fi crescut. Diagnosticul diferențial al ASOSH include: somn insuficient, somnolență legată de lucrul în schimburi, depresia, efecte secundare ale unor medicamente (stimulente sau sedative), narcolepsia și hipersomnolența idiopatică.

Severitatea somnolenței poate fi evaluată cu ajutorul scorului Epworth al somnolenței. De foarte mare ajutor este istoricul somnului obținut de la partenerul pacientului. Somnolența diurnă apare atât în ASC, cât și în ASOSH.

Examenul clinic trebuie să includă evaluarea pentru indexul de masă corporală a structurii maxilarelor și a căilor aeriene superioare, precum și măsurarea tensiunii arteriale. Trebuie avute în vedere bolile sistemice care se pot asocia (acromegalia și hipotiroidismul).

Testarea diagnostică trebuie să includă o polisomnogramă efectuată într-un laborator de evaluare a somnului. Studiile de somn limitate fără monitorizare neurofiziologică pot fi utilizate pentru screening. Somnolența diurnă semnificativă cu studiu de screening limitat negativ trebuie urmărită printr-o polisomnogramă completă. Multe evenimente apneice anterioare etichetate ca apnee centrală s-au dovedit la studiile polisomnografice ca fiind evenimente obstructive în pofida absenței mișcărilor toraco-abdominale.

## TRATAMENT

### Apneea de somn

Pacienții cu somnolență diurnă semnificativă și > 15 episoade apneice și/ sau hipopneice pe oră vor avea în mod clar beneficii în urma tratamentului; rezultatele sunt mai puțin convingătoare în cazul ASOSH ușoară. Trebuie depuse eforturi pentru scăderea în greutate la pacienții obezi, pentru limitarea consumului de alcool și stoparea atentă a tratamentului cu sedative.

Tratamentul principal pentru ASOSH este ventilația cu presiune pozitivă continuă (CPAP). Sunt esențiale alegerea unei măști confortabile și titrarea cantității adecvate de CPAP. Fenomenul de uscare a mucoasei căilor aeriene legate de CPAP poate fi redus prin introducerea unui component de umidificare în sistemul CPAP.

Ca terapie alternativă pentru ASOSH, se poate folosi o atelă de re poziționare a mandibulei (dispozitiv oral) pentru a lărgi zona faringiană. Se pot efectua o serie de proceduri chirurgicale în ASOSH, de exemplu chirurgia bariatrică la pacienții obezi, tonsilectomia, intervenții chirurgicale la nivelul maxilarului sau al faringelui. Traheostomia este o terapie curativă deoarece ocolește obstrucția căilor aeriene superioare, dar nu se folosește de obicei. Nu există tratament medicamentos care să reducă episoadele de apnee; totuși, modafinilul poate reduce somnolența.

Tratamentul ASC implică managementul afecțiunilor predispozante (de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă). La unii pacienți cu ASC, poate fi eficientă CPAP.



## CAPITOLUL 147

## Abordarea pacientului cu boli ale rinichilor

Abordarea unui pacient cu boală renală începe prin recunoașterea sindroamelor particulare pe baza unor constatări cum ar fi prezența sau absența azotemiei, proteinuriei, hipertensiunii arteriale, edemului, anomaliilor sumarului de urină, tulburărilor electrolitice, modificărilor de volum urinar sau a infecției (Tabelul 147-1).

**LEZAREA RENALĂ ACUTĂ (VEZI CAP. 148)**

Sindromul clinic se caracterizează prin scăderea severă și rapidă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) (creșterea nivelului creatininei serice și a ureei sanguine), de obicei cu reducerea debitului urinar. Expansiunea fluidului extracelular determină edeme, hipertensiune arterială și, ocazional, edem pulmonar acut. Hiperkaliemia, hiponatremia și acidoza apar frecvent. Etiologia include: ischemia, lezarea nefrotoxică produsă de medicamente, toxine sau pigmenți endogeni, septicemie, boală renovasculară acută, glomerulonefrită (GN), nefrită interstițială (în special nefrită interstițială alergică determinată de medicamente), microangiopatia trombotică sau afecțiuni legate de sarcină. Insuficiența prerenală sau postrenală sunt potențiale cauze reversibile.

**Glomerulonefrita rapid progresivă**

Este definită ca scădere a funcției renale cu > 50%, scădere care se produce în câteva săptămâni sau luni. Pe baza rezultatelor biopsiei și a mecanismelor fiziopatologice, se clasifică în trei subtipuri majore: (1) asociată cu complexe imune, de exemplu în lupusul eritematos sistemic (LES), (2) „pauci-imună”, asociată cu anticorpi antineutrofili citoplasmatici (ANCA) specifici pentru mieloperoxidază sau proteinaza-3, și (3) asociată cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (anti-GBM), de exemplu în sindromul Goodpasture.

Inițial, pacienții nu prezintă oligurie și au prezentat recent simptome asemănătoare gripei (mialgii, subfebrilitate etc.); ulterior, apare insuficiență renală oligurică cu simptome de uremie. Hipertensiunea este frecventă, în special în GN poststreptococică. Simptomele afecțiunilor asociate pot fi predominante (de exemplu, artrită/altralgii în LES sau vasculite). Manifestările pulmonare din GN rapid progresivă asociată cu ANCA sau anticorpi anti-GBM variază de la infiltrate asimptomatice la hemoragie pulmonară gravă. Sumarul de urină evidențiază în mod tipic hematurie, proteinurie și cilindri hematici; totuși, deși sunt foarte specifici în GN, cilindrii hematici nu sunt un semn deosebit de sensibil.

**Glomerulonefrita acută (vezi Cap. 152)**

GNA este numită adeseori sindrom nefrotic și este, clasic, cauzată de GN poststreptococică. Este o afecțiune acută cu debut brusc al hematuriei, edemelor,

**TABELUL 147-1 DATE ÎNȚIALE CLINICE ȘI DE LABORATOR PENTRU DEFINIREA SINDROAMELOR MAJORE ÎN NEFROLOGIE**

Sindroame	Indicii importante pentru diagnostic	Manifestări frecvente
Insuficiență renală acută sau rapid progresivă	Anurie Oligurie Declin recent confirmat al RFG	Hipertensiune arterială, edem pulmonar, edeme periferice, hematurie, proteinurie, piurie
Nefrită acută	Hematurie, cilindri hematoci Azotemie, oligurie Edeme, hipertensiune arterială	Proteinurie Piurie Congestie vasculară
Insuficiență renală cronică	Azotemie de peste 3 luni Simptome și semne de uremie Rinichi retractat, ecogenic la ecografie Anemie, hiperparatiroidism	Hematurie, proteinurie Edem, hipertensiune arterială Hiperkaliemie, acidoză, hipocalcemie, anemie
Sindrom nefrotic	Proteinurie > 3,5 g pe 1,73 m <sup>2</sup> pe 24 de ore Hipoalbuminemie Hiperlipidemie Lipidurie	Edeme
Anomalii urinare asimptomatice	Hematurie Proteinurie (sub limita nefrotică) Piurie sterilă, cilindri	
Infecția tractului urinar	Bacteriurie > 10 <sup>3</sup> colonii/mL Alt agent infecțios evidențiat în urină Piurie, cilindri leucocitari Senzatie de micțiune, polakiurie Sensibilitate a vezicii urinare și în flanc	Hematurie Azotemie ușoară Proteinurie ușoară Febră
Defecte tubulare renale	Tulburări electrolitice (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , fosfor sau Ca <sup>2+</sup> ) sau ale glucozei, acidului uric, aminoacizilor Poliurie, nicturie	Hematurie Proteinurie „tubulară” Enurezis Tulburări electrolitice sau ale echilibrului acido-bazic



**TABELUL 147-1** DATE ÎNȚIALE CLINICE ȘI DE LABORATOR PENTRU DEFINIREA SINDROAMELOR MAJORE ÎN NEFROLOGIE (CONTINUARE)

Sindroame	Indicii importante pentru diagnostic	Manifestări frecvente
	Simptome sau semne de osteodistrofie renală	
	Anomalii structurale renale (de exemplu, chisturi)	
Hipertensiune arterială	Hipertensiune sistolică/diastolică	Proteinurie Azotemie
Litiază renală	Antecedente de trecere sau eliminare a unui calcul	Hematurie Piurie
	Istoric anterior de calculi evidențiați pe radiografie	Polakiurie, senzație de micțiune
	Colică renală	
Obstrucție a tractului urinar	Azotemie, oligurie, anurie	Hematurie
	Poliurie, nicturie, retenție urinară	Piurie
	Încetinirea fluxului urinar	Enurezis, disurie
	Hipertrofie de prostată, hipertrofie renală	
	Sensibilitate în flancuri, vezică plină după micțiune	

**Abrevieri:** RFG, rata de filtrare glomerulară.

**Sursă:** modificat după Coe F. L., Brenner B. M.: HPIM-14.

hipertensiunii arteriale, oliguriei și nivel crescut al ureei și creatininei. Poate fi prezentă o congestie pulmonară ușoară. Cauza poate fi o infecție sau boală sistemică (în antecedente sau simultan) sau boala glomerulară poate fi singulară. Hematuria, proteinuria și piuria sunt de obicei prezente; uneori, complementul seric poate fi scăzut.

#### **INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ (VEZI CAP. 149)**

Pierderea progresivă și ireversibilă a funcției renale pe o perioadă de câteva luni până la câțiva ani nu determină simptome de uremie până când RFG se reduce la aproximativ 10-15% din valoarea normală. Hipertensiunea arterială și/sau edemul apar timpuriu în evoluția bolii. Mai târziu, manifestările includ: anorexie, grețuri, vărsături, disgezie, insomnie, scădere în greutate, stare de slăbiciune, paretezii, prurit, sângerări, serozită (tipic pericardită), anemie, acidoză, hipocalcemie, hiperfosfatemie și hiperkaliemie. Cauzele frecvente sunt: diabetul zaharat, hipertensiunea arterială severă, boală glomerulară, obstrucție de tract urinar, boală vasculară, boală renală polichistică și nefrită interstițială. Semnele cronicizării includ: azotemie de lungă durată, anemie, hiperfosfatemie,

hipocalcemie, reducerea mărimii rinichilor, osteodistrofie la examenul radiologic sau constatări caracteristice ale biopsiei renale (scleroză glomerulară extinsă, arterioscleroză și/sau fibroză tubulointerstițială).

#### **SINDROMUL NEFROTIC (VEZI CAP. 152)**

Este definit prin albuminurie crescută ( $> 3,5$  g/dL la adult) cu sau fără edeme, hipoalbuminemie, hiperlipidemie și insuficiență renală de grade variate. Poate fi idiopatic sau determinat de medicamente, infecții, neoplasme, boli multisistemice sau ereditare. Complicațiile includ: edeme severe, tromboembolie, infecții și malnutriție proteică.

#### **ANOMALII URINARE ASIMPTOMATICE**

*Hematuria* poate fi produsă de neoplasme, litiază sau infecții la orice nivel al tractului urinar, siclemie sau utilizare în exces de analgezice. Cauzele parenchimatose renale sunt sugerate de prezența cilindrilor hematici, a proteinuriei și/sau a hematiilor dismorfice în urină. Pattern-ul de hematurie macroscopică este util în localizarea sediului leziunii. Hematuria cu proteinurie minimă este mai frecventă în nefropatia cu membrană bazală subțire sau cu IgA. *Proteinuria* redusă poate fi o manifestare izolată în febră, efort, insuficiență cardiacă congestivă (ICC) sau postură verticală; cauzele renale includ stadiul timpuriu al nefropatiei diabetice, amiloidoza sau alte cauze de boli glomerulare. *Piuria* poate reflecta infecția de tract urinar (ITU), nefrita interstițială, GN sau rezecția transplantului renal. *Piuria „sterilă”* se asociază cu ITU tratată cu antibiotice, cu tratamentul cu ciclofosamidă, sarcina, traumatismele urogenitale, prostatita, cistometrita, tuberculoza și alte infecții micobacteriene, și cu infestațiile fungice.

#### **INFECȚIA TRACTULUI URINAR (VEZI CAP. 154)**

Acest sindrom este definit prin demonstrarea prezenței a  $> 10^5$  bacterii pe mililitrul de urină. Un nivel între  $10^2$  și  $10^5$ /mL indică o infecție de obicei prin probe de urină contaminate, în special dacă este prezentă floră mixtă. Adulții cu risc sunt femeile active sexual sau orice persoană care prezintă obstrucție a tractului urinar, reflux vezicouretral, cateterizare a vezicii urinare, vezică neurogenă (asociată cu diabetul zaharat sau boli neurologice primare). Prostatita, uretrita și vaginita pot fi deosebite prin urocultură cantitativă. Durerile în flanc, greața, vărsăturile, febra și frisoanele indică o infecție renală (pielonefrită). ITU reprezintă o cauză comună de septicemie, în special la vârstnici și persoane instituționalizate.

#### **DEFECTE TUBULARE RENALE (VEZI CAP. 153)**

În această categorie sunt incluse defecte anatomice, în general ereditare (de exemplu, rinichi polichistici, boală chistică medulară, rinichi cu medulară spongioasă) detectate în evaluarea hematuriei, a durerii în flanc sau a insuficienței renale de cauză necunoscută. De asemenea, pot apărea defecte izolate sau generalizate în transportul tubular renal al electroliților, solviților, acizilor și apei. Sindromul Fanconi se caracterizează prin defecte multiple în transportul tubular proximal al solviților; caracteristicile principale includ aminoaciduria izolată, glicozuria cu glucoză serică normală și fosfaturie. De asemenea, în sindromul Fanconi pot apărea acidoză tubulară renală proximală, hipouricemie, hipokaliemie, poliurie, hipovitaminoză D, hipocalcemie și proteinurie (cu proteine cu greutate moleculară mică). Acest sindrom poate fi ereditar (de exemplu, în boala Dent și cistinoză) sau dobândit, produs de medicamente (ifosfamid, tenofovin,



acid valporic), toxine (acid aristolochic), metale grele, mielom multiplu sau amiloidoză. Alcaloza hipokaliemică ereditară este determinată de obicei de defecte ale transportului ionilor din cauza îngroșării brațului ascendent al ansei Henle (sindromul Bartter) sau a tubului contort distal (sindromul Gitelmann); după expunerea la aminoglicozide sau cisplatin, pot apărea defecte similare dobândite. Diabetul insipid nefrogen și acidoza tubulară renală sunt produse de defecte în transportul apei și acidului la nivelul tubului renal distal; aceste afecțiuni pot fi ereditare sau dobândite. Litiul, recomandat în psihoza bipolară și alte afecțiuni psihiatrice înrudite, este o cauză comună a diabetului insipid nefrogen dobândit.

#### **HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (VEZI CAP. 126)**

O tensiune arterială  $> 140/90$  mmHg afectează aproximativ 20% dintre adulții americani; dacă nu este controlată adecvat, hipertensiunea arterială se poate complica cu accident vascular cerebral, infarct miocardic sau ICC și poate contribui la dezvoltarea insuficienței renale. De obicei, este asimptomatică până la apariția simptomelor cardiace, renale sau neurologice; retinopatia sau hipertrofia ventriculară stângă (zgomot cardiac 4, dovezi electrocardiografice sau ecocardiografice) pot fi singurele sechele clinice. În majoritatea cazurilor, hipertensiunea arterială este asimptomatică, devenind evidentă clinic între vârsta de 25 și 45 de ani. Hipertensiunea arterială secundară este, în general, sugerată de următoarele scenarii clinice: (1) hipertensiune severă sau refractară; (2) creștere bruscă a tensiunii arteriale peste valorile anterioare; (3) debut înainte de pubertate sau (4) vârsta  $< 30$  de ani la un pacient obez, cu antecedente heredocolaterale negative. Există indicatori clinici care sugerează cauza. Hipokaliemia sugerează o hipertensiune renovasculară sau hiperaldosteronism primar; hipertensiunea arterială paroxistică asociată cu cefalee, diaforeză și palpitații poate apărea în feocromocitom.

#### **NEFROLITIAZA (VEZI CAP. 158)**

Manifestările sugestive pentru nefrolitiază sunt: durere colicativă hematurie, disurie sau piurie neexplicată. Calculul poate fi vizualizat la un examen radiografic de rutină al rinichilor, ureterului și vezicii urinare; la CT helicoidal fără contrast, cu secțiuni CT de 5 mm, pot fi detectați calculi nedetectați radiografic și eventuale obstrucții ale tractului urinar. Majoritatea calculilor sunt compuși din calciu, fiind radioopaci și se asociază cu calciurie și/sau excreție de oxalat, și/sau niveluri scăzute ale excreției de citrat urinar. Struviții sunt calculi mari, ramificați, radioopaci prezenți în pelvisul renal și sunt cauzati de o infecție recurentă. Calculii de acid uric sunt radiotransparenți. La sumarul de urină, se pot decela hematurie, piurie sau cristale patologice.

#### **OBSTRUCȚIE DE TRACT URINAR (VEZI CAP. 157)**

Obstrucția tractului urinar produce simptome variabile în funcție de cauza subiacentă, dacă este acută sau cronică, unilaterală sau bilaterală, completă sau parțială. Reprezintă o cauză importantă și reversibilă a insuficienței renale neexplicate. Obstrucția la nivelul tractului urinar superior poate fi silențioasă sau poate produce durere în flanc, hematurie și infecție renală. În obstrucția de tract urinar inferior apar simptome vezicale sau prostatism. Consecințele funcționale sunt: poliurie, anurie, nicturie, acidoză, hiperkaliemie și hipertensiune arterială. La examenul fizic, se poate decela o masă într-un flanc sau suprapubian; la percuție, se evidențiază o vezică mărită în volum. Un volum urinar rezidual post-golire crescut poate fi confirmat prin ecografia la patul bolnavului.

Pentru mai multe informații, vezi Partea 13: Disorders of the Kidney and Urinary Tract, p. 2279, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 148

### Insuficiența renală acută

#### DEFINIȚIE

Insuficiența renală acută (IRA) sau leziunea renală acută, definită prin creșterea măsurabilă a concentrației creatininei serice (Cr) [de obicei, creștere relativă cu 50% sau creștere absolută cu 44-88  $\mu\text{mol/L}$  (0,5-1,0 mg/mL)], apare la aproximativ 5-7% dintre pacienții spitalizați. Se asociază cu creșterea substanțială a mortalității și morbidității intraspitalicești. IRA poate fi anticipată în anumite circumstanțe clinice (de exemplu, după administrarea de substanță de contrast sau o intervenție chirurgicală majoră) și nu există tratamente farmacologice specifice care să o prevină sau să vindece. Menținerea unei perfuzii renale și a unui volum intravascular optime pare să fie extrem de importante în majoritatea circumstanțelor clinice; cofactorii importanți în IRA sunt: hipovolemia și medicamentele care interferează cu perfuzia renală și/sau filtrația glomerulară [medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocante ale receptorilor angiotensinei].

#### DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Clasificarea în trei categorii principale a IRA (prerenală, renală intrinsecă și postrenală) are o utilitate clinică considerabilă (Tabelul 148-1). *Insuficiența prerenală* este mai frecventă la pacienții spitalizați; este produsă de hipovolemia adevărată (de exemplu, diaree, vărsături, sângerări gastrointestinale sau cu alte localizări), de depleția „efectivă de volum circulator” sau „subumplere arterială”, adică perfuzie renală redusă în caz de volum sangvin adecvat sau în exces. Hipoperfuzia renală apare în insuficiența cardiacă congestivă (ICC) (din cauza reducerii debitului cardiac și/sau tratament vasodilatator puternic), ciroza hepatică (cel mai probabil din cauza vasodilatației periferice și șuntarea arteriovenoasă), sindromul nefrotic și alte afecțiuni cu hipoproteinemie severă [proteine serice totale < 54 g/L (< 5,4 g/dL)] și boli neurovasculare (din cauza stenozei fixe la nivelul arterei renale principale sau a unei ramuri mari). Unele medicamente pot reduce perfuzia renală, în special AINS. Inhibitorii ECA și autoagoniștii receptorilor angiotensinei II pot reduce rata filtrării glomerulare, dar nu reduc perfuzia renală.

Cauzele *insuficienței renale intrinseci* depinde de contextul clinic. În cazul pacienților spitalizați, în special în secțiile de chirurgie sau de terapie intensivă, necroza tubulară acută (NTA) este un diagnostic frecvent. Un eveniment ischemic bine definit sau expunerea la un toxic (de exemplu, tratament cu aminoglicozide pot duce la NTA la pacienții spitalizați).



**TABELUL 148-1 CAUZE FRECVENTE ALE INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE****Insuficiența renală acută prerenală****Hipovolemie**

Hemoragie

Pierderi gastrointestinale de lichide (de exemplu, vărsături, diaree)

Utilizare excesivă de diuretice

**Supraîncărcare volumică cu reducerea perfuziei renale**

Insuficiență cardiacă congestivă

Debit cardiac cu disfuncție sistolică

„Debit crescut” (de exemplu, anemie, tireotxicoză)

Ciroză hepatică

Hipoproteinemie severă

**Boală renovasculară****Medicamente**

AINS, ciclosporine, inhibitori ECA, blocante ale receptorilor angiotensinei, cisplatin, aminoglicozide

**Alte cauze**

Hipercalcemie, „Al treilea spațiu” (de exemplu, pancreatită, răspuns inflamator sistemic), sindromul hepatorenal

**Insuficiență renală intrinsecă****Necroză tubulară renală (NTA)**

Hipotensiune sau șoc, azotemie prerenală prelungită, sindromul septicemiei postoperatorii, rabdomioliză hemoliză, medicamente

Substanțe de radiocontrast, aminoglicozide, cisplatin

**Alte boli tubulointerstițiale**

Nefrită interstițială alergică

Pielonefrită (bilaterală sau unilaterală în cazul rinichiului unic funcțional)

Intoxicația cu metale grele

**Boală arteroembolică – după intervenții chirurgicale vasculare, tromboliză sau tratament anticoagulant****Glomerulonefrită**

1. Asociată cu ANCA: granulomatoză cu poliangeită (Wegener), GN idiopatică panci-imună, PAN

2. Boală anti-MBG; izolată sau asociată cu afectare pulmonară (sindromul Goodpasture)

3. Mediată de complexe imune

Endocardita bacteriană subacută, LES, crioglobulinemia (cu sau fără hepatită C), GN postinfecțioasă (clasică GN poststreptococică)

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 148-1 CAUZE FRECVENTE ALE INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE (CONTINUARE)**

Nefropatia cu IgA și purpura Henoch-Schönlein

Endoteliopatii glomerulare

Microangiopatia trombotică, hipertensiunea arterială, malignă, sclerodermia, sindromul antifosfolipidic, preeclampsia

**Insuficiența postrenală (obstrucția tractului urinar)**

Obstrucția colului vezical, calculi vezicali

Hipertrofia de prostată

Obstrucția uretrală prin compresie externă

Neoplasme pelvine sau abdominale, fibroză retroperitoneală

Nefrolitiază

Necroză papilară cu obstrucție

**Abrevieri:** ECA, enzima de conversie a angiotensinei; ANCA, anticorpi antineutrofiliici citoplasmatici; AINS, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene; GN, glomerulonefrită; LES, lupus eritematos sistemic MBG, membrană bazală glomerulară; PAN, poliarterită nodoasă.

Alternativ, pacientul poate fi internat în spital prezentând NFA asociată cu rabdomioliză; factorii predispozanți sunt: alcoolismul, hipokaliemia și diferite medicamente (de exemplu, statine). Nefrita interstițială alergică, de obicei cauzată de antibiotice (de exemplu, peniciline, cefalosporine, sulfanilamide, chinolone și rimfampin) sau AINS poate fi, de asemenea, o cauză a insuficienței renale intrinseci. Substanțele de contrast radiografic pot să producă IRA la pacienții cu o boală renală preexistentă; riscul este mult mai crescut la diabetici cu afectare renală cronică. Angiografia coronariană, alte proceduri vasculare, tromboliza sau tratamentul anticoagulant pot determina formarea de ateroemboli, care produc IRA atât prin efect hemodinamic, cât și inflamator; livedoreticularis, fenomen embolic cu păstrarea pulsurilor periferice, și eozinofilia sunt indicii importante pentru diagnostic. Glomerulonefrita acută (Cap. 152) și microangiopatia trombotică (Cap. 155) pot cauza, de asemenea, IRA. Microangiopatiile trombotice pot fi subdivizate clinic în forme limitate renal [de exemplu, sindromul uremic hemolitic asociat cu *Escherichia coli* (SHU)] și forme sistemice [de exemplu, purpura trombocitopenică trombotică (PTT)]. Agenții farmacologici care pot determina microangiopatii trombotice includ: inhibitorii calcineurinei (ciclosporină și tacrolimus), chinină, agenți antitrombotici (ticlopidină) și chimioterapeutice (de exemplu, mitomicina C și gemcitabina). Afecțiunile importante asociate cu PTT sunt: infecția cu HIV, transplantul de măduvă, lupusul eritematos sistemic (LES) și sindromul antifosfolipidic.

**Insuficiența postrenală** este determinată de obstrucția tractului urinar, care este mai frecventă la pacienții din ambulator decât la cei spitalizați; de asemenea, este mai frecventă la bărbați decât la femei. Obstrucția este de obicei la nivel uretral. Ocazional, calculii, papilele renale necrozante sau afecțiunile maligne (primare sau metastatice) pot produce obstrucție proximală.



## EVALUARE CLINICĂ ȘI DE LABORATOR

Toți pacienții cu leziune renală acută prezintă un anumit grad de azotemie (creșterea nivelului ureei și al creatininei serice). Alte caracteristici clinice depind de etiologia bolii renale. Pacienții cu *azotemie prerenală*, produsă de hipovolemie, prezintă hipotensiune ortostatică, tahicardie, presiune venoasă jugulară scăzută și mucoase uscate. Pacienții cu azotemie prerenală și ICC („sindrom cardiorenal”) pot prezenta distensie venoasă jugulară, galop S<sub>3</sub>, edem periferic și pulmonar. De aceea, examinarea fizică este esențială în stabilirea diagnosticului la pacienții cu IRA prerenală. În general, raportul uree/creatinină tinde să fie crescut (> 20:1), mai frecvent în cazul hipovolemiei și ICC decât în ciroză. De asemenea, acidul uric poate fi disproporționat de ridicat în statusul prerenal necianotic (din cauza absorbției tubulare proximale crescute). Examenul de urină arată Na<sup>+</sup> scăzut (< 10-20 mmol/L; < 10 în cazul sindromului hepatorenal) și excreție fracționată a sodiului (FE<sub>Na</sub>) < 1% (Tabelul 148-2); sedimentul urinar conține cilindri hialinici și câțiva cilindri granulari, fără celule sau cilindri celulari. Ecografia renală este de obicei normală.

Pacienții cu *insuficiență renală intrinsecă* prezintă manifestări clinice variate. Glomerulonefrita (GN) este adesea însoțită de hipertensiune arterială și edeme reduse până la moderate (asociate cu retenție de Na, proteinurie și uneori hematurie macroscopică). Pot apărea o afecțiune prodormală anterioară și/sau simptome și semne extrarenale accentuate dacă GN apare în contextul unei boli

**TABELUL 148-2 INDICI URINARI DE DIAGNOSTIC PENTRU DIFERENȚIEREA AZOTEMIEI PRERENALE DE CEA INTRINSECĂ RENALĂ**

Indice de diagnostic	Constatări caracteristice	
	Azotemie prerenală	Azotemie renală intrinsecă
Excreția fracționată a sodiului (%) <sup>a</sup> $U_{Na} \times P_{cr} / P_{Na} \times U_{cr} \times 100$	< 1	> 1
Concentrația sodiului urinar (mmol/L)	< 10	> 20
Raportul creatinină urinară/creatinină plasmatică	> 40	> 20
Raportul uree urinară/uree plasmatică	> 8	< 3
Densitatea specifică urinară	> 1,018	< 1,015
Osmolalitatea urinară (mosmol/kg H <sub>2</sub> O)	> 500	< 300
Raportul uree/creatinină plasmatică (mg/dL)	> 20	< 10-15
Indexul insuficienței renale $U_{Na}/U_{cr}/P_{cr}$	< 1	> 1
Sediment urinar	Cilindri hialini	Cilindri granuloși maro și noroioși

<sup>a</sup> Cel mai sensibil indice

**Abrevieri:** P<sub>cr</sub>, concentrația creatininei plasmatice; P<sub>Na</sub>, concentrația sodiului plasmatic; U<sub>cr</sub>, concentrația creatininei urinare; U<sub>Na</sub>, concentrația sodiului urinar.

sistemice (de exemplu, vasculită, LES); acestea pot include: hemoptizie sau hemoragie pulmonară (vasculită sau LES), serozită (LES) și sinuzită neexplicată (vasculită). Analiza chimică a urinei poate fi imposibil de deosebit de cea a pacienților cu insuficiență prerenală; de fapt, unii pacienți cu GN prezintă hipoperfuzie renală (din cauza inflamației și a ischemiei glomerulare), rezultând hipereninemie, care duce la o expansiune acută de volum și hipertensiune arterială.

Analiza sedimentului urinar este foarte utilă în aceste cazuri. Hematiile, leucocitele și cilindrii celulari sunt caracteristici pentru GN; cilindrii hematici apar rareori în alte afecțiuni (adică sunt foarte specifici). În cazul nefritei inflamatorii (GN sau nefrita interstițială, vezi mai jos), ecogenitatea renală poate fi crescută la ecografie. Spre deosebire de pacienții cu GN, cei cu boală interstițială nu prezintă hipertensiune arterială sau proteinurie; o excepție notabilă este nefrita interstițială acută asociată cu AINS, care poate fi însoțită de proteinurie din cauza unei leziuni glomerulare cu modificări minime. Pot fi prezente hematuria și piuria, evidențiate la examenul urinei. Caracteristicile clasice ale sedimentului urinar în nefrita interstițială acută includ predominanța (> 10%) eozinofilelor urinare în colorație Wright sau Hansel; totuși, eozinofilele urinare pot fi crescute și în alte afecțiuni care cauzează IRA. Cilindrii leucocitari pot fi prezenți, în special în pielonefrită.

Sedimentul urinar la pacienții cu NTA ischemică sau toxică conține în mod caracteristic cilindri granulari „maro-norioși” și cilindri cu celule epiteliale tubulare; de asemenea, se pot găsi celule epiteliale libere. În NTA,  $FE_{Na}$  este tipic > 1%, dar poate fi < 1% la pacienții cu NTA oligurică ușoară (de exemplu, în caz de rabdomioliză) și la cei cu afecțiuni „prerenale” subiacente (de exemplu, ICC sau ciroză).

Pacienții cu *insuficiență postrenală* din cauza obstrucției tractului urinar au o stare generală mai bună decât cei cu insuficiență prerenală sau intrinsecă, simptomele apărând doar când azotemia este extrem de crescută [uree > 54  $\mu\text{mol/L}$  (150 mg/dL), creatinina > 1060-1325  $\mu\text{mol/L}$  (12-15 mg/dL)]. Asocierea afectării capacității de concentrare a urinei „protejează” adeseori pacientul de complicațiile supraîncărcării volumului intravascular. Analiza electroliților urinari evidențiază de obicei  $FE_{Na} > 1\%$ , iar examinarea microscopică a sedimentului urinar nu arată modificări semnificative. Ecografia este metoda diagnostică de elecție. La peste 90% dintre pacienții cu insuficiență postrenală se decelează la ecografie obstrucție a sistemului de colectare a urinei (de exemplu, ureter și calice dilatate); rezultatele fals negative includ obstrucția hiperacută și pierderea ureterului și/sau a rinichiului de o tumoră sau a ureterului în fibroza retroperitoneală, obstrucționarea funcțională a fluxului urinar fără dilatație structurală.

## TRATAMENT      Insuficiența renală acută

Tratamentul trebuie să se axeze pe oferirea unor măsuri de susținere specifice etiologiei. De exemplu, pacienții cu insuficiență prerenală produsă de pierderi de fluide GI prezintă o corectare rapidă a leziunii acute renale după administrarea de fluide i.v. pentru a crește volumul vascular. Același tratament aplicat unui pacient cu insuficiență prerenală și ICC va fi contraproductiv; în acest caz, tratamentul bolii subiacente, cu vasodilatatoare și/sau agenți inotropici ar aduce mai multe beneficii.

Sunt doar câteva cauze intrinseci renale de leziune renală acută pentru care există un tratament sigur și eficient. GN asociată cu vasculită sau

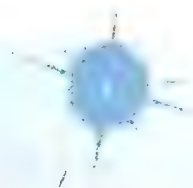


LES răspunde la doze mari de corticosteroizi și agenți citotoxici (de exemplu, ciclofosamidă); plasmafereza poate fi utilă în alte circumstanțe speciale (de exemplu, sindromul Goodpasture și SUH/PTT). Antibioticele pot fi suficiente în tratamentul IRA asociată cu pielonefrită sau endocardită. Există date contradictorii în ceea ce privește utilitatea corticosteroizilor în nefrita interstițială alergică. Mulți specialiști susțin utilizarea acestora dacă există dovezi clinice de insuficiență renală progresivă în pofida stopării medicamentului declanșator sau cu dovezi bioptice de boală severă, potențial reversibilă.

Tratamentul obstrucției de tract urinar implică adeseori consultul unui medic urolog. Pot fi necesare intervenții simple (de exemplu, plasarea unei sonde Foley) sau mai complicate (stenturi uretrale multiple și/sau tuburi de nefrostomie).

**DIALIZA PENTRU IRA ȘI RECUPERAREA FUNCȚIEI RENALE** Cele mai multe cazuri de IRA de comunitate sau intraspitalicești se rezolvă prin aplicarea unor măsuri suportive conservatoare în timp și cu răbdare. Dacă insuficiența neprerenală continuă să progreseze, trebuie luată în considerare dializa. Indicațiile tradiționale pentru dializă – supraincărcarea volumică refractară la diuretice, hiperkaliemia, encefalopatia neexplicată altfel, pericardita, pleurita sau altă serozită inflamatorie și acidoza metabolică severă, funcție respiratorie sau circulatorie compromisă – pot compromite grav recuperarea după o boală acută nerenală. Prin urmare, dializa trebuie efectuată înainte de apariția acestor complicații. Incapacitatea de a furniza lichide necesare pentru antibiotice, inotropi și alte medicamente și/sau nutriție adecvată este, de asemenea, indicație de dializă intensivă.

Opțiunile de dializă pentru IRA includ: (1) hemodializă intermitentă (HDI); (2) dializă peritoneală (DP) și (3) tratament de înlocuire renală continuă (CRRT, adică hemodiafiltrare arteriovenoasă sau venovenoză continuă). Cei mai mulți pacienți sunt tratați cu HDI. Nu se cunoaște dacă hemodializa convențională efectuată de trei ori pe săptămână este suficientă sau sunt necesare tratamente mai frecvente. În multe centre medicale se folosește DP pentru tratamentul IRA (riscurile includ: infecția asociată cu inserția cateterului intraperitoneal și insuficiență respiratorie din cauza distensiei abdominale). CRRT se recomandă doar la pacienții care tolerează HDI, de obicei din cauza hipotensiunii arteriale. Tehnici hibride de hemodializă, precum dializa lentă cu eficacitate scăzută (SLED), se pot utiliza în centrele medicale în care CRRT nu se folosește.



Pentru mai multe informații, vezi Liu K. D., Ghertow G. M.: Dialysis in the Treatment of Acute renal Failure, cap. 281, p. 2322, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 149

## Insuficiența renală cronică și uremia

### EPIDEMIOLOGIE

Prevalența insuficienței renale cronice (IRC), definită în general ca alterarea ireversibilă a funcției renale, este mult mai mare decât numărul de pacienți aflați în stadiul final al bolii renale, în prezent  $\geq 500\,000$  în Statele Unite. Există un spectru de afecțiuni legate de scăderea funcției renale; aspectele clinice și terapeutice diferă foarte mult în funcție de afectarea ratei de filtrare glomerulară (RFG): moderată (IRC stadiul 3,  $30\text{--}59\text{ mL/min pe }1,73\text{ m}^2$ ) (Tabelul 52-1), severă (IRC stadiul 4,  $15\text{--}29\text{ mL/min pe }1,73\text{ m}^2$ ) sau „boală renală în stadiul final” (IRC stadiul 5,  $< 15\text{ mL/min pe }1,73\text{ m}^2$ ). De obicei, dializa este necesară dacă  $\text{RFG} < 10\text{ mL/min pe }1,73\text{ m}^2$ . În Tabelul 149-1 sunt listate cauzele IRC.

### DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Primul pas în efectuarea diagnosticului diferențial al IRC este stabilirea cronicității acesteia. Cele două componente principale în determinarea cronicității bolii sunt: istoricul și datele de laborator anterioare (dacă sunt disponibile) și ecografia renală, care este utilizată pentru a măsura mărimea rinichiului. În general, este mai posibil ca rinichii de dimensiuni mici ( $< 10\text{--}11,5\text{ cm}$ , în funcție de organism) să fie afectați de boală cronică. Deși în mod rezonabil specifică (există și puține rezultate fals-pozitive), reducerea dimensiunilor rinichilor este doar un marker moderat sensibil pentru IRC, adică există câteva afecțiuni comune în care afectarea renală poate fi cronică fără modificarea dimensiunilor rinichilor. Nefropatia diabetică, nefropatia asociată cu HIV

**TABELUL 149-1 CAUZE FRECVENTE ALE INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE**

Nefropatia diabetică

Nefropatia hipertensivă<sup>a</sup>

Glomerulonefrita

Boală renovasculară (nefropatia ischemică)

Boală renală polichistică

Nefropatia de reflux și alte boli renale congenitale

Nefrita interstițială, inclusiv nefropatia asociată cu analgezice

Nefropatia asociată cu HIV

Respingerea alogrefei („rejectie cronică”)

<sup>a</sup> Frecvent, diagnostic de excludere; la un număr redus de pacienți, se efectuează biopsie renală; poate fi vorba de boală renală ocultă și hipertensiune arterială.



și bolile infiltrative (de exemplu, mielomul multiplu) se pot asocia cu rinichi de dimensiuni mari în pofida cronicității. Biopsia renală, deși este rar efectuată la pacienții cu IRC, este o modalitate mai sigură de a demonstra cronicitatea; predominanța glomerulosclerozei sau a fibrozei interstițiale susține puternic existența bolii cronice. Hiperfosfatemia, anemia și alte modificări ale testelor de laborator nu sunt indicatori fiabili în diferențierea bolii acute de cea cronică.

Odată stabilită starea de cronicitate, datele obținute la examinarea fizică, testele de laborator și evaluarea sedimentului urinar pot fi utilizate pentru a determina etiologia. O anamneză detaliată va identifica afecțiunile asociate; de exemplu, diabetul zaharat, seropozitivitate HIV sau boala vasculară periferică. Identificarea antecedentelor heredocolaterale este extrem de importantă în identificarea bolii polichistice renale autozomal dominantă sau a nefritei ereditare (sindromul Alport). Istoricul ocupațional poate evidenția expunerea la toxine din mediu sau medicamente (inclusiv cele prescrise fără rețetă, de tipul analgezicelor sau plantelor chinezești).

Examenul fizic poate demonstra prezența unei mase abdominale (rinichi polichistici), diminuarea pulsurilor sau sufluri femurale/carotidiene (boală vasculară periferică aterosclerotică) sau sufluri abdominale sau femurale (boală renovasculară). Anamneza și examinarea fizică pot furniza, de asemenea, date importante despre severitatea bolii. Excoriațiile (prurit uremic), paloarea (anemia), slăbiciunea musculară și halena amoniacală sunt semne de IRC avansată, ca și pericardita, pleurita și asterixis, complicații care impun efectuarea imediată a dializei.

### Teste de laborator

Testele de urină și sânge furnizează de obicei informații utile pentru determinarea etiologiei și a severității IRC; studiile seriate determină ritmul de progresie și/sau dacă IRC este acută. Proteinuria crescută ( $> 3,5$  g/zi), hipoalbuminemia, hipercolesterolemia și edemul sugerează sindromul nefrotic (Cap. 152). Nefropatia diabetică, nefropatia membranoasă, glomeruloscleroza segmentară focală, boala cu modificări minime, amiloidoza și nefropatia asociată cu HIV sunt cauzele principale. Proteinuria poate scădea lent odată cu reducerea RFG, dar rareori ajunge la valori normale. Hiperkaliemia și acidoza metabolică pot complica în final toate formele de IRC, dar pot fi mai importante la pacienții cu boală renală interstițială. Pentru a exclude boala renală asociată cu paraproteinemia, la toți pacienții cu vârsta  $> 35$  de ani și IRC se efectuează electroforeza proteinelor serice și urinare. Dacă se suspectează o glomerulonefrită subiacentă, trebuie evaluată existența unei boli autoimune (de exemplu, LES) sau a unei infecții (de exemplu, hepatita B sau C). Se măsoară concentrația serică a calciului, fosforului, vitaminei D și PTH pentru a evalua o boală osoasă metabolică. Pentru evidențierea anemiei, se titrează hemoglobina, vitamina B<sub>12</sub>, acidul folic și fierul.

### SINDROMUL UREMIC

Toxinele responsabile de apariția sindromului urinar nu sunt pe deplin identificate. Creatina serică (Cr) este cel mai comun indicator de laborator al funcției renale. RFG poate fi estimat utilizând ecuația bazată pe Cr derivată din Modification of Diet in Renal Disease Study. Acest „eRFG” este în prezent raportat cu Cr de majoritatea laboratoarelor clinice din Statele Unite și este baza clasificării IRC de către National Kidney Foundation (Tabelul 52-1).

Simptomele uremiei apar când Cr serică este mai mare de 530-710  $\mu\text{mol/L}$  ( $> 6-8 \text{ mg/dL}$ ) sau  $\text{Cr}_{\text{cl}}$  este  $< 10 \text{ mL/min}$ , deși aceste valori pot varia mult. Uremia este deci diagnosticul clinic la pacienții cu IRC. Simptomele uremiei avansate includ: anorexie, scădere în greutate, dispnee, oboseală, prurit, tulburări ale somnului și ale gustului, stare de confuzie și alte forme de encefalopatie. Principalele constatări la examenul fizic sunt: hipertensiunea arterială, distensia venoasă jugulară, frecătura pericardică și/sau pleurală, slăbiciune musculară, asterixis, excoriații și echimoze. Modificările testelor de laborator pot include: hiperkaliemia, hiperfosfatemia, acidoza metabolică, hipocalcemia, hiperuriceemia, anemia și hipoalbuminemia. Majoritatea acestor anomalii se ameliorează odată cu inițierea dializei, cu transplantul renal (Cap. 150 și 151) sau cu tratamentul medicamentos adecvat (vezi mai jos).

## TRATAMENT

### Insuficiența renală cronică și uremia

Hipertensiunea arterială complică multe forme de IRC și justifică tratamentul agresiv pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral și pentru a încetini evoluția IRC (vezi mai jos). Hipervolemia contribuie la hipertensiune în majoritatea cazurilor, fiind necesară frecvent administrarea de diuretice puternice. Anemia se ameliorează prin administrarea de eritropoietină umană recombinată (rHuEPO); în practica medicală curentă, scopul este de a obține o concentrație a hemoglobinei de 100-110 g/L. Deficiența de fier și/sau alte cauze ale anemiei pot reduce răspunsul la rHuEPO și trebuie investigată dacă este prezentă. Este necesară adeseori suplimentarea cu fier; de obicei, este necesară administrarea parenterală de fier întrucât absorbția intestinală a fierului este redusă în IRC.

Hiperfosfatemia poate fi controlată prin restricția judicioasă a fosforului din dietă și utilizarea postprandială de agenți care leagă fosforul: fie săruri pe bază de calciu (carbonat sau acetat de calciu) sau agenți neabsorbabili (de exemplu, sevelamer). Hipokaliemia trebuie controlată prin restricția potasiului în dietă. Dializa trebuie luată în considerare dacă nivelul potasiului este  $> 6 \text{ mmol/L}$  la testări repetate. Dacă afecțiunea nu poate fi controlată conservator, trebuie efectuată dializa (Cap. 150). De asemenea, este recomandat să se înceapă dializa dacă pacientul prezintă anorexie severă, scădere în greutate și/sau hipoalbuminemie, dar s-a demonstrat indubitabil că rezultatele în cazul pacienților malnutriți dializați sunt, în mod particular, slabe.

**ÎNCETINIREA EVOLUȚIEI BOLII RENALE** Studiile clinice prospective au analizat rolul controlului presiunii sangvine și a restricției de proteine din dietă asupra ratei de progresie a insuficienței renale. Controlul hipertensiunii arteriale este benefic, cu toate că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), și blocantele receptorilor angiotensinei (BRA) pot exercita efecte benefice mai ales datorită acțiunii lor asupra hemodinamicii intrarenale. Efectele inhibitorilor ECA și BRA sunt mai pronunțate la pacienții cu nefropatie diabetică și la cei fără diabet, dar cu proteinurie semnificativă ( $> 1 \text{ g/zi}$ ). Sunt necesare adeseori diuretice și alte medicamente antihipertensive, pe lângă inhibitorii ECA și BRA, pentru a optimiza controlul hipertensiunii arteriale și a atenua evoluția bolii; de asemenea, diureticele ajută în controlul potasiului seric ( $\text{K}^+$ ).



Pentru mai multe informații, vezi Bargman J. K., Skonekin K.: Chronic Kidney Disease, cap. 280, p. 2308, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 150

### Dializa

#### PREZENTARE GENERALĂ

Decizia de a începe dializa depinde de obicei de o combinație de factori: simptomatologia pacientului, afecțiunile asociate și parametrii de laborator. Cu excepția cazului în care este identificat un donator viu, transplantul este amânat de necesitate, din cauza lipsei de organe de la donatori decedați (timpul mediu de așteptare este 3-6 ani în majoritatea centrelor de transplant). Opțiunile de dializă includ hemodializa și dializa peritoneală (DP). Aproximativ 85% dintre pacienții americani cu IRC fac hemodializă.

Indicațiile absolute pentru dializă sunt: hipervolemie severă refractară la diuretice, hiperkaliemie și/sau acidoză severe, encefalopatie neexplicată prin alte cauze, pericardită sau alte serozite. Indicațiile adiționale pentru dializă includ: uremia simptomatică (Cap. 149) (de exemplu, oboseală iritabilă, anorexie, disgezie, greață, vărsături, prurit, dificultăți de menținere a atenției și concentrării) și malnutriția proteică fără altă cauză descoperită. Nici creatina serică, ureea sangvină, clearance-ul la creatinină și uree sau rata de filtrare glomerulară (RFG) nu sunt utilizate ca indicații absolute pentru dializă, deși cei mai mulți pacienți prezintă, sau vor dezvolta rapid, simptome și complicații când RFG scade sub aproximativ 10 mL/min. Totuși, inițierea preventivă a dializei la asemenea pacienți, înainte de debutul simptomelor, nu îmbunătățește evoluția în stadiul final al bolii renale.

#### HEMODIALIZA

Hemodializa implică accesul direct la circulația sangvină, fie printr-o fistulă artiovenoasă nativă (este metoda preferată pentru acces vascular), de obicei la nivelul articulației pumnului (fistula „Brescia-Cimino”), ori printr-un grefon arteriovenos, de obicei din politetrafluoretilen, fie printr-un cateter intravenos cu diametru mare sau printr-un dispozitiv subcutanat atașat la un cateter intravascular. Sângele este pompat prin fibrele tubulare ale rinichiului artificial („dializorul”) și spălat cu o soluție cu o anumită compoziție (izotonic, fără uree sau alți compuși azotați și, în general, cu o concentrație scăzută de potasiu).  $K^+$  dializat variază de la 0 la 4 mM, în funcție de  $K^+$  predializă și de starea clinică.  $Ca^{2+}$  dializat este în mod tipic 2,5 mg/dL (1,25 mM),  $HCO_3^-$  este 35 meq/L și  $Na^+$  dializat, 140 mM; acestea pot fi modificate în funcție de situația clinică. Majoritatea pacienților fac dializă de trei ori pe săptămână, de obicei timp de 3-4 ore. Eficacitatea dializei depinde foarte mult de durata dializei, viteza fluxului sangvin, viteza dializatului și suprafața dializorului.

**TABELUL 150-1** Complicațiile hemodializei

Hipotensiune arterială	Amiloidoză legată de dializă
Boală vasculară accelerată	Malnutriție proteică
Scăderea rapidă a funcției renale reziduale	Hemoragie
Tromboza la nivelul locului de acces	Reacție anafilactoidă <sup>a</sup>
Infecția locului de acces sau de cateter	

<sup>a</sup> În special la prima utilizare a unor membrane de dializă celulozic-modificate „bioincompatibile“

Complicațiile hemodializei sunt listate în **Tabelul 150-1**. Multe dintre acestea se referă la procesul de hemodializă ca o terapie intensă, intermitentă. În contrast cu rinichiul nativ sau cu DP, ambele funcții dialitice majore (clearance-ul dializatului și îndepărtarea fluidului, sau „ultrafiltrarea“) sunt realizate în perioade relativ scurte de timp. Fluxul rapid al fluidului poate produce hipotensiune arterială frecventă la pacienții diabetici la care nefropatia împiedică răspunsurile compensatorii (vasoconstricție și tahicardie) la depleția volumică intravasculară. Ocazional pot apărea confuzie sau alte simptome ale sistemului nervos central. Sindromul de dezechilibru de dializă se caracterizează prin cefalee, confuzie și convulsii (rareori), în asociere cu îndepărtarea rapidă precoce a fluidului, înainte de adaptarea la procedură; complicațiile pot fi evitate prin introducerea adițională a unei terapii dialitice cronice la pacienții uremici, începând cu tratamente de scurtă durată, scăderea fluxului sangvin și a dializatului.

### DIALIZA PERITONEALĂ

DP nu necesită acces vascular; este necesară plasarea unui cateter peritoneal care permite introducerea soluției dializate în cavitatea abdominală, astfel, ureea, potasiul și celelalte molecule uremice sunt transferate prin membrana peritoneală, care funcționează ca un „rinichi artificial“. Această soluție este similară celei utilizate în hemodializă, dar trebuie să fie sterilă; se utilizează mai degrabă lactatul decât bicarbonatul, pentru a furniza echivalenți bazici. DP este mult mai puțin eficientă în curățarea sângelui decât hemodializa și de aceea tratamentul este de lungă durată. În general, pacientul are posibilitatea de a efectua propriile „schimburi“ (2-3 l de dializat, de 4-5 ori în timpul zilei) sau de a utiliza un dispozitiv automat în timpul nopții. În comparație cu hemodializa, DP are două avantaje majore: (1) independență și flexibilitate și (2) un profil hemodinamic mai blând.

Complicațiile sunt listate în **Tabelul 150-2**. Peritonita este complicația cea mai importantă. Pacientul prezintă dureri abdominale și dializat tulbure; numărul de leucocite din fluidul peritoneal este  $> 100/\mu\text{L}$ , 50% fiind neutrofile. Pe lângă efectele negative ale răspunsului inflamator sistemic, pierderea de proteine este de câteva ori mai mare în timpul episodului de peritonită. Dacă episodul de peritonită este sever sau prelungit, se schimbă cateterul sau chiar se trece pe hemodializă. De obicei, sunt implicate microorganisme gram-pozitive (în special *Staphylococcus aureus* și alte specii de stafilococi), infecțiile cu *Pseudomonas*



**TABELUL 150-2 COMPLICAȚIILE DIALIZEI PERITONEALE**

Peritonită	Amiloidoză legată de dializă
Hiperglicemie	Clearance insuficient din cauza bolii vasculare sau a altor factori
Hipertrigliceridemie	Uremie secundară pierderii funcției renale reziduale
Obezitate	
Hipoproteinemie	

sau fungi (în special *Candida*) tind să fie mai rezistente la antibioterapie și de cele mai multe ori obligă la scoaterea cateterului. Antibioticele se administrează intravenos sau intraperitoneal când este necesar tratament intensiv.

Pentru mai multe informații, vezi Liu K. D., Chertow G. M.: *Dialysis in the Treatment of Renal Failure*; cap. 281, p. 2322, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 151

### Transplantul renal

Odată cu apariția medicamentelor imunosupresoare mai puternice și mai bine tolerate și îmbunătățirea supraviețuirii pe termen scurt, transplantul renal rămâne tratamentul de elecție pentru cei mai mulți dintre pacienții cu boală renală în stadiu final. Cele mai bune rezultate se obțin în cazul transplantului de la rude în viață, în parte datorită compatibilității tisulare mai bune și a timpului de așteptare minim; în mod ideal, transplantul se realizează înainte de debutul uremiei simptomatice sau al indicațiilor pentru dializă. Astăzi, în multe centre se realizează transplant renal de la donatori neînruțiți (de exemplu soț/soție). Supraviețuirea în aceste cazuri este mult superioară în comparație cu transplantul de la cadavru, deși mai puțin favorabilă decât transplantul de o rudă. Factorii care influențează supraviețuirea în cazul transplantului sunt enumerați în **Tabelul 151-1**. Transfuziile înainte de transplant trebuie evitate pentru a reduce probabilitatea producerii de antigene HLA incompatibile; dacă este absolut necesar, se preferă sânge iradiat cu reducerea leucocitelor. Contraindicațiile transplantului renal sunt enumerate în **Tabelul 151-2**. În general, standardul actual de îngrijiri este acela că pacientul trebuie să aibă o speranță de viață > 5 ani pentru a fi eligibil pentru transplant, întrucât beneficiile transplantului sunt realizate numai după o perioadă preoperatorie în care rata mortalității este mai înaltă decât la pacienții comparabili aflați pe dializă.

#### REJECTIA

Rejecția imunologică este pericolul major pentru succesul pe termen scurt al transplantului renal. Rejecția poate fi (1) hiperacută (disfuncția imediată a

**TABELUL 151-1 UNII FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ SUPRAVIEȚUIREA GREFEI ÎN TRANSPLANTUL RENAL**

Incompatibilitate HLA	↓
Presensibilizare (anticorpi performanți)	↓
Donator foarte tânăr sau foarte în vârstă	↓
Donator de sex feminin	↓
Donator de origine afro-americană (în comparație cu rasa albă)	↓
Primitor mai în vârstă	↑
Primitor de origine afro-americană (în comparație cu rasa albă)	↓
Cauza insuficienței renale a primitorului este diabetul zaharat	↓
Perioadă prelungită de ischemie prin temperatură scăzută	↓
Hepatita C	↓
Dimensiunea mare a corpului primitorului	↓

grefei din cauza presensibilizării) sau (2) acută (modificarea bruscă a funcției renale, care apare în câteva săptămâni sau luni). Rejecția este de obicei detectată prin creșterea nivelului creatininei serice, dar și prin apariția hipertensiunii arteriale, febră, scăderea diurezei și, ocazional, sensibilitatea grefei. Biopsia percutanată din transplantul renal confirmă diagnosticul. Tratamentul constă

**TABELUL 151-2 CONTRAINDICAȚIILE TRANSPLANTULUI RENAL****Contraindicații absolute**

Glomerulonefrită activă

Infecții bacteriene active sau alte infecții

Neoplasm activ sau foarte recent

SIDA<sup>a</sup> cu semnificație clinică

Hepatită activă

Comorbidități grave (de exemplu, boala vasculară aterosclerotică)

**Contraindicații relative**

Probleme psihiatrice grave

Grad moderat/sever al comorbidităților

Hepatita C cu hepatită cronică sau ciroză

Necomplianță cu dializa sau alte tratamente medicale

Afecțiuni renale primare

Scleroză focală primară cu recurență anterioară a transplantului

Mielom multiplu

Amiloidoză

Oxaloză

<sup>a</sup> Multe centre de transplant consideră SIDA o contraindicație pentru transplant; cu toate acestea, transplantul la pacienții HIV-pozitivi este în creștere.



de obicei în pulsterapie cu metilprednison (500-1000 mg/zi, 3 zile). În cazurile refractare sau grave, se pot administra anticorpi monoclonali (antilimfocite T umane), timp de 7-10 zile.

## IMUNOSUPRESIA

De obicei, terapia imunosupresivă de menținere constă într-o schemă cu trei medicamente, fiecare medicament vizând un stadiu diferit al răspunsului imun. Ciclosporina și tacrolimus, inhibitori ai calcineurinei, reprezintă baza terapiei imunosupresive. Cei mai puternici dintre agenții orali disponibili, inhibitorii calcineurinei au îmbunătățit considerabil supraviețuirea grefei pe termen scurt. Efectele secundare ale ciclosporinei sunt: hipertensiunea arterială, hiperkaliemie, tremor de repaus, hirsutism, hipertrofie gingivală, hiperlipidemie, hiperuricemie și gută, precum și o scădere lent progresivă a funcției renale cu pattern histologic caracteristic (care apare, de asemenea, și în cazul transplantului de cord sau ficat). În timp ce profilul efectelor secundare ale tacrolimusului este similar în general cu al ciclosporinei, există un risc crescut de hiperglicemie, un risc mai scăzut de hipertensiune arterială și, ocazional, căderea părului mai degrabă decât hirsutism.

Prednisonul se folosește frecvent în asociere cu ciclosporina, cel puțin în primele luni după transplant. Efectele secundare ale prednisonului includ: hipertensiunea arterială, intoleranță la glucoză, manifestări cushingoide, osteoporoza, hiperlipidemia, acneea, depresia și alte tulburări de dispoziție.

Myclofenolat mofetilul s-a dovedit mai eficient ca azotioprina în terapia combinată cu inhibitori ai calcineurinei și prednison. Efectele adverse majore ale myclofenolat mofetilului sunt: tulburări gastrointestinale (diareea este cea mai frecventă); leucopenia (și trombocitopenia într-o măsură mai mică) apare doar la o parte dintre pacienți.

Sirolimus este un medicament nou utilizat adesea în combinație cu alte medicamente, în special când inhibitorii calcineurinei sunt reduși sau eliminați. Efectele secundare includ hiperlipidemia și ulcerele orale.

## ALTE COMPLICAȚII

Infecția și malignizarea reprezintă principalele complicații ale transplantului renal. Infecția este frecventă la primitorii puternic imunodeprimați (de exemplu, primitor de rinichi prelevat de la cadavre, cu episoade multiple de rejecție car au necesitat pulsterapie cu corticosteroizi sau cu anticorpi monoclonali). Microorganismele implicate depind în parte de caracteristicile donatorului și ale primitorului și de momentul de după transplant (Tabelul 151-3). În prima lună, predominante sunt infecțiile bacteriene. După o lună de la transplant, există un risc crescut semnificativ de infecție sistemică cu citomegalovirus (CMV), în special la primitorii fără expunere anterioară care primesc o grefă de la donatori CMV-pozitivi. Administrarea profilactică de ganciclovir sau valacyclovir poate reduce riscul de infecție cu CMV. Mai târziu, există un risc substanțial crescut de infestație fungică, în special la pacienții la care nu se scade doza de prednison la < 20-30 mg/zi. O doză zilnică scăzută de trimetoprim-sulfametaxazol este eficientă în scăderea riscului de infecție cu *Pneumocystis carinii*.

Grupul polioma al virusurilor ADN (BK, JC, SV 40) poate fi activat prin imunosupresie. Reactivarea BK este asociată cu un pattern de inflamație renală,

**TABELUL 151-3** CELE MAI FRECVENTE INFECȚII OPORTUNISTE LA PRIMITORII UNUI TRANSPLANT RENAL

Peritransplant (< o lună)	Tardive (> 6 luni)
Infecțiile plăgilor	<i>Aspergillus</i>
Herpesvirus	<i>Nocardia</i>
Candidoză orală	BK virus (polyoma)
Infecții de tract urinar	Herpes zoster
Timpurii (1-6 luni)	Hepatita B
<i>Pneumocystis carinii</i>	Hepatita C
Citomegalovirus	
<i>Legionella</i>	
<i>Listeria</i>	
Hepatita B	
Hepatita C	

nefopatie BK, care poate determina pierderea allogrefei; terapia tipică implică reducerea imunosupresiei pentru a ajuta la eliminarea virusului reactivat.

Boala limfoproliferativă asociată cu virusul Epstein-Barr este cea mai importantă complicație neoplazică a transplantului renal, în special la pacienții care primesc terapie cu anticorpi monoclonali sau policlonali (globuline antilinfocitare, utilizate în anumite centre pentru inducerea imunosupresiei). Limfoamele non-Hodgkiniene și carcinomul scuamocelular cutanat, sunt, de asemenea, mai frecvente la pacienții cu transplant renal.

Pentru mai multe informații, vezi Chandraker A., Milford E. L., Saygh M. H.: Transplantation in the Treatment of Renal failure, cap. 282, p. 2327, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 152

### Bolile glomerulare

#### GLOMERULONEFRITA ACUTĂ (GN)

GN este numită frecvent „sindromul nefritic”. Se caracterizează prin debutul brusc (zile) al azotemiei, al hipertensiunii arteriale, al edemului, al hematuriei, al proteinuriei și uneori al oliguriei. Retenția de sare și apă este cauzată de scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) și poate duce la congestia circulatorie. Cilindrii hematici evidențiați la sumarul de urină confirmă diagnosticul.



**TABELUL 152-1 Cauzele glomerulonefritei acute****I Boli infecțioase**

A. Glomerulonefrită poststreptococică<sup>a</sup>

B. Glomerulonefrită postinfecțioasă nestreptococică

1. Bacteriană: endocardita infecțioasă, „nefrita de șunt”, septicemia, pneumonia pneumococică, febra tifoidă, sifilisul secundar, meningococemia.

2. Virală: hepatita B, mononucleaza infecțioasă, parotidita epidemică, rujeola, varicela, vaccina, infecția cu echovirus și virus Coxackie.

3. 3. Parazitară: malarie, toxoplasmoză.

II. Boli multisistemice: LES, vasculite, purpura Henoch-Schönleein, sindromul Goodpasture.

III. Boli glomerulare primare: glomerulonefrita mezangiocapilară, boala Berger (nefropatia cu IgA), glomerulonefrita mezangioproliferativă „pură”.

IV. Altele: sindromul Guillain-Barré, tumora de iradiere Wilms, autoadministrarea vaccinului anti-diftero-tetano-pertussis, boala serului.

<sup>a</sup> Cauza cea mai frecventă.

**Abrevieri:** LES, lupus eritematos sistemic.

**Sursă:** R. J. Glasscock, B. M. Brenner: HPIM-13.

Proteinuria este de obicei < 3 g/zi. Cele mai multe forme de GN au mecanisme imune umorale. Evoluția clinică depinde de leziunile subiacente (Tabelul 152-1).

**Glomerulonefrita poststreptococică acută**

Această afecțiune este prototipul și cea mai frecventă cauză la copil. Nefrita apare la 1-3 săptămâni după o infecție faringiană sau cutanată cu o tulpină „nefritogenă” de streptococ  $\beta$ -hemolitic grup A. Diagnosticul se bazează pe o cultură faringiană sau cutanată pozitivă (dacă este posibilă), titruri pozitive pentru antigene antistreptococice (ASLO, anti-DNA-ază sau antihialuronidază) și hipocomplementemia. Biopsia renală arată GN proliferativă difuză. Tratamentul constă în corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic. În majoritatea cazurilor, boala este autolimitantă, deși prognosticul este mai puțin favorabil, iar anomaliile urinare pot persista și în viața de adult.

**Glomerulonefrita postinfecțioasă**

Poate apărea după alte infecții bacteriene, virale sau infecțioase, cum ar fi endocardita bacteriană, hepatita B și pneumonia pneumococică. Manifestările clinice sunt mai reduse ca în cazul GN poststreptococice. Controlul infecției primare produce de obicei rezoluția GN.

**GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ**

Este definită ca o reducere subacută a RFG cu > 50%, cu dovezi de GN proliferativă; cauzele sunt similare cu ale GN acute (Tabelul 152.2). Se clasifică în

**TABELUL 152-2 CAUZELE GLOMERULONEFRITEI RAPID PROGRESIVE**

- I. Boli infecțioase
  - A. Glomerulonefrită poststreptococică<sup>a</sup>
  - B. Endocardita infecțioasă
  - C. Sepsis visceral ocult
  - D. Hepatita B (cu vasculită și/sau crioglobulinemie)
  - E. Infecția cu HIV
  - F. Hepatita C (cu crioglobulinemie, glomerulonefrită membranoproliferativă)
- II. Boli sistemice
  - A. Lupus eritematos diseminat
  - B. Purpura Henoch-Schönleein
  - C. Vasculite necrotizante sistemice [(inclusiv granulomatoza cu poliangită (boala Wegener))]
  - D. Sindromul Goodpasture
  - E. Crioglobulinemie esențială mixtă (IgG/IgM)
  - F. Neoplazii
  - G. Policondrita recidivantă
  - H. Poliartrita reumatoidă (cu vasculită)
- III. Medicamente
  - A. Penicilamină
  - B. Hidralazină
  - C. Alopurinol (cu vasculită)
  - D. Rifampicină
- IV. Boală glomerulară primară sau idiopatică
  - A.. Glomerulonefrită idiopatică progresivă
    1. Tip I – cu depozite lineare de Ig (mediată de anticorpi anti-MBG)
    2. Tip II – cu depozite granulare de Ig (mediată de complexe imune)
    3. Tip III – cu câteva sau fără depozite imune de Ig („pauci-imună“)
    4. Indusă de anticorpi citoplasmatici antineutrofilici, formă frustă de vasculită
    5. Glomerulonefrita imunotactoidă
    6. Glomerulonefrita fibrilară
  - B. Suprapusă pe o altă boală glomerulară primară
    1. Glomerulonefrita mezangiopilară (membranoproliferativă), în special tip II
    2. Glomerulonefritamembranoasă
    3. Boala Berger (nefropatie IgA)

<sup>a</sup> Cauza cea mai frecventă.

**Abrevieri:** MBG, membrană bazală glomerulară.

**Sursă:** R. J. Glasscock, B. M. Brenner: HPIM-13.



trei subtipuri majore pe baza caracteristicilor biopsice și fiziopatologice: (1) asociată cu complexe imune (de exemplu, în lupusul eritematos sistemic (LES)), (2) „pauci-imună”, asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofilici (ANCA) și (3) asociată cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (anti-GBM) (de exemplu, în sindromul Goodpasture).

Toate cele trei forme prezintă o GN proliferativă, cu semilune la microscopie optică, dar diferă prin rezultatele imunofluorescenței și ale biopsiei la microscopie electronică.

### **Lupusul eritematos sistemic (LES)**

Implicarea renală este declanșată prin depozitarea complexelor imune circulante. Manifestările clinice ale LES, cu sau fără afectare renală, includ: artralгии, erupții cutanate „în fluture”, serozită, alopecie (căderea părului) și afectarea sistemului nervos central. Sindromul nefrotic cu insuficiență renală este frecvent. Biopsia renală evidențiază GN mezangială, focală sau difuză și/sau nefropatie membranoasă. GN difuză, cea mai comună caracteristică la biopsiile renale seriate, se caracterizează prin: sediment activ, proteinurie severă și insuficiență renală progresivă; are un prognostic nefavorabil. Testul la anticorpi antinucleari și anticorpi anti-ADN-ază; este prezentă hipocomplementemia. Tratamentul include glucocorticoizi și agenți citotoxici. Ciclofosfamida administrată lunar p.o. sau i.v. este cel mai frecvent folosită, de obicei pe o perioadă de 6 luni; pacienții de vârstă reproductivă ar trebui să apeleze la banca de spermă și ovule. O alternativă este micofenolatul de mofetil.

### **Glomerulonefrita pauci-imună, asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA)**

Poate fi limitată la rinichi (GN pauci-imună idiopatică) sau asociată cu vasculită sistemică [granulomatoza cu poliangită (boala Wegener) sau poliartrita nodoasă microscopică]. Caracteristica definitorie este prezența ANCA circulanți. Aceștia sunt detectați prin imunofluorescența neutrofilelor fixate cu alcool; un pattern „perinuclear” (pANCA) este de obicei determinat de anticorpi antimieloperoxidază (MPO), în timp ce un pattern „citoplasmatic” (cANCA) este aproape întotdeauna determinat de reactivitatea împotriva proteinazei-3 (PR 3). Este obligatorie confirmarea prin testul enzimatic de imunoabsorbție cuplată pentru antigenele MPO și PR 3, deoarece pattern-ul pANCA poate fi cauzat de anticorpi împotriva altor neutrofile (de exemplu, lactoferina; acestea nu au aceeași legătură cu vasculita și cu GN pauci-imună). Titrurile anticorpilor anti-MPO sau anti-PR 3 nu sunt legate întotdeauna cu activitatea bolii.

Pacienții prezintă de obicei un sindrom prodromal asemănător gripei, cu mialgii, febră, artralгии, anorexie și scădere în greutate. Se pot adăuga complicații cutanate, pulmonare, de tract respirator superior (sinuzită) sau neurologice (mononevrită monoplex) ale vasculitei sistemice asociate. În particular, capilaritatea necrozantă pulmonară poate determina hemoptizie și hemoragie pulmonară.

Tratamentul standard inițial pentru GN rapid progresivă asociată cu ANCA include metilprednisolon și ciclofosfamidă; depleția mai specifică a limfocitelor B cu anticorpi anti-CD 20 (rituximab) reprezintă o alternativă. În unele centre se utilizează o plasmafereză ca tratament inițial la pacienții cu sindrom pulmonar-renal sever sau pentru a evita dializa la pacienții cu afectare renală gravă. Dozele de steroizi trebuie treptat reduse imediat ce inflamația acută se

remite, ciclofosfamida se continuă până la obținerea remisiei stabile, de obicei în 3-6 luni. Pacienții trebuie să primească tratament profilactic pentru pneumonia cu *Pneumocystis carinii* (jiroveci) (PCP) cu trimetoprim-sulfametoxazol, atovaquone sau dopsonă. O formă de imunosupresie de menținere este standard, de obicei 12-18 luni după obținerea remisiei stabile; medicamentele includ metotrexat, micofenolat mofetil și azatioprină.

### Boala antimembrană bazală glomerulară

Este cauzată de anticorpii împotriva domeniului  $\alpha 3$  NCI (monocolagen) al colagenului tip IV; prezența anticorpilor anti-MBG circulanți și imunofluorescența liniară a biopsiei renale stabilesc diagnosticul. Pacienții pot prezenta GN izolată; complexul clinic format din nefrită anti-MBG și hemoragie pulmonară reprezintă sindromul Goodpasture. Plasmafereza poate duce la remisia bolii; prognosticul renal este grav la pacienții care primesc suport dialitic, cu  $> 50\%$  semilune la biopsia renală sau creatinină  $> 5-6$  mg/dL. Hemoragia pulmonară severă se tratează cu glucocorticoizi i.v. (de exemplu, 1 g/zi x 3 zile). Aproximativ 10-15% dintre pacienți prezintă și ANCA împotriva MPO, unii având semne de vasculită (de exemplu, vasculită leucoplazică cutanată).

### Purpura Henoch-Schönlein

Este o vasculită generalizată care determină nefropatie cu IgA, purpură, artralгии și dureri abdominale; apare în principal la copii. Afectarea renală determină hematurie și proteinurie. Nivelul seric al IgA este crescut la 50% dintre pacienți. Biopsia renală este utilă pentru prognostic. Tratamentul este simptomatic.

### SINDROMUL NEFROTIC (SN)

Se caracterizează prin albuminurie ( $> 3,5$  g/zi) și hipoalbuminemie ( $> 3,5$  g/L) și este însoțit de edeme, hiperlipidemie și lipidurie. Excreția de proteine poate fi măsurată în urina colectată în 24 de ore, pe baza raportului proteină/creatinină în urină sau a raportului albumină/creatinină într-o probă de urină aleatorie. Măsurarea excreției de creatinină ajută la definirea caracterului adecvat al colectării urinei pe 24 de ore; excreția zilnică de creatinină trebuie să fie 20-25 mg/kgcorp la bărbați și 15-20 mg/kgcorp la femei. Pentru probele de urină aleatorii, raportul dintre proteine sau albumină și creatinină în mg/dL aproximează excreția urinară de proteine în 24 de ore, deoarece excreția de creatinină este doar puțin mai mare de 1000 mg/zi/1,73m<sup>2</sup>. Un raport proteine/creatinină în urină egal cu 5 este de aceea echivalent cu 5 g/zi/1,73m<sup>2</sup>. Măsurarea excreției urinare de proteine în probe de urină a înlocuit colectarea urinei pe 24 de ore datorită utilizării mai ușoare și a evitării necesității de folosire a unei cantități mari de urină. Raportul proteine totale/creatinină nu detectează microalbuminuria, un nivel al albuminei excretate aflat sub nivelul de detecție al testelor pentru proteine totale; de aceea, raportul albumină/creatinină urinară este preferat ca test screening pentru un nivel mai scăzut al proteinuriei.

În afară de edem, complicațiile SN includ: tromboza venei renale și alte afecțiuni tromboembolice, infecții, deficitul de vitamina D, malnutriție proteică și intoxicația cu medicamente din cauza scăderii legării de proteine.

La adult, cauza cea mai frecventă de SN este diabetul zaharat. Alte cauze mai rare sunt: LES, amiloidoza, medicamentele, neoplaziile și alte afecțiuni ([Tabelul](#)



**TABELUL 152-3 CAUZELE SINDROMULUI NEFROTIC (SN)**

Cauze sistemice	Boală glomerulară
Diabet zaharat, LES, amiloidoză, nefropatie asociată infecției cu HIV	Membranoasă Boală cu leziuni minime
Medicamente: săruri de aur, penicilamină, probenecid, heroină, AINS, pamidronat, interferon	Glomeruloscleroză focală
Infecții: endocardită bacteriană, hepatita B, infecții de șunt, sifilis, malarie, schistosomioză, hepatită	GN membranoproliferativă
Neoplazii: mielom multiplu, boală de depozit a lanțurilor ușoare, boala Hodgkin și alte limfoame, leucemia, carcinomul mamar și gastrointestinal	GN mezangioproliferativă GN imunotactoidă și fibrilară

**Abrevieri:** AINS, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene; GN, glomerulonefrită; LES, lupus eritematos sistemic.

**Sursă:** modificat după Glassock, B. M. Brenner: HPIM-13.

**152-3).** Prin excludere, restul sunt idiopatice. Cu excepția nefropatiei diabetice, biopsia renală este necesară pentru diagnostic și tratament.

### Boala cu leziuni minime

Cauzează aproximativ 10-15% dintre SN idiopatice ale adultului și 70-90% dintre SN ale copilului. Tensiunea arterială este normală; RFG este normală sau ușor scăzută; sedimentul urinar este benign sau sunt prezente câteva hematii. Proteinuria selectivă este variabilă la adulți. În unele cazuri, pot fi prezente alergii, infecții de tract respirator superior sau vaccinări recente; medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene pot cauza boala cu leziuni minime cu nefrită interstițială. Rareori poate apărea insuficiență renală, în particular la vârstnici. Biopsia renală la microscopie electronică arată fuziunea pedicelilor. Remisiunea proteinuriei cu glucocorticoizi este un prognostic favorabil; agenții citotoxici pot fi necesari în cazul recidivei. Evoluția către insuficiență renală este rară. În unele cazuri de rezistență la terapia cu corticosteroizi, s-a suspectat scleroza focală.

### Glomerulonefrita membranoasă

Această afecțiune se caracterizează prin depozite subepiteliale de IgG; reprezintă cauza a aproximativ 30% dintre SN idiopatice ale adultului. Pacienții prezintă edeme și proteinurie nefrotică. La momentul punerii diagnosticului, pacientul are tensiune arterială, RFG și sediment urinar normale. Hipertensiunea arterială, insuficiența renală ușoară și sedimentul urinar anormal apar mai târziu în evoluție. Tromboza venei renale este relativ frecventă, față de alte forme de SN. Poate apărea în asociere cu LES, hepatita B, tumori solide și expunere la anumite medicamente (doze crescute de captopril sau penicilamină). La majoritatea pacienților cu GN membranoasă idiopatică, sunt detectați autoanticorpi antifosfolipază A<sub>2</sub> tip M (PLA<sub>2</sub>R) circulanți. Unii pacienți evoluează

către boală renală în stadiu final; totuși, 20-33% dintre pacienți pot prezenta remisie spontană. Sexul masculin, vârsta înaintată, hipertensiunea arterială și persistența unui proteinurii semnificative ( $> 6$  g/zi) se asociază cu un risc crescut de boală progresivă. Terapia imunosupresivă optimă este controversată. Glucocorticoizii administrați singuri nu sunt eficienți. La unii pacienți, agenții citotoxici pot promova remisia completă sau parțială (ciclosporina). Terapia cu anticorpi anti CD 20 (rituximab) pare a avea rezultate promițătoare în concordanță cu rolul celulelor B și al anticorpilor anti-PLA<sub>2</sub>R în fiziopatologie. Scăderea proteinuriei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și/sau blocante ale receptorilor pentru angiotensină (ARB) reprezintă, de asemenea, o parte importantă a terapiei.

### Glomeruloscleroza focală (GSF)

GSF poate fi primară sau secundară; forma primară este mai acută, similară bolii cu leziuni minime în SN instalat brusc, dar cu prezența hipertensiunii arteriale, a insuficienței renale și a hematuriei. Implică fibroza unor porțiuni de glomeruli (în primul rând, juxtaglomerulari) și apare la aproximativ 35% dintre pacienții cu SN. Există câteva subtipuri patologice de GSF idiopatică, cu implicații prognostice. În particular, varianta „glomerulopatie cu colaps” este similară patologic cu nefropatia asociată infecției cu HIV; ambele determină boala rapid progresivă.

Pacienții de origine afro-americană sunt afectați în mod disproporționat de GSF, nefropatie asociată infecției cu HIV și alte boli renale nondiabetice, cu incidență înaltă, susceptibilitate mai mare (nefropatia asociată HIV) și risc mai mare de evoluție spre boală renală în stadiu terminal. Variantele „specific africane” ale genei APOL 1, care codifică apolipoproteina L1 exprimată în podocitele glomerulare, au fost recent implicate în acest risc genetic crescut.

Tratamentul GSF primară începe de obicei cu o cură prelungită de corticosteroizi; mai puțin de jumătate dintre pacienți vor prezenta remisie. Ciclosporina este un tratament alternativ pentru menținerea remisiei și la pacienții care prezintă rezistență la corticoterapie. Ca și în alte glomerulopatii, scăderea proteinuriei cu inhibitori ECA și/sau ARB este o componentă importantă a tratamentului. GSF poate reapărea după transplant renal, ceea ce poate determina pierderea alogrefei.

GSF secundară poate apărea în stadiile tardive ale oricărei forme de boală renală asociată cu pierderea nefronilor (de exemplu, GN izolată, pielonefrită, siclemie, reflux vezico-uretral). Tratamentul constă în controlul tensiunii arteriale și terapie antiproteinurică cu inhibitori ECA. Tratamentul cu corticosteroizi nu este eficient pentru GSF. De obicei, diagnosticul dintre cauzele primare și cele secundare se bazează pe istoricul clinic, dimensiunile rinichilor, caracteristicile biopsiei și afecțiunile asociate.

### Glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP)

Se caracterizează prin expansiunea mezangială și extinderea proliferării în bucla capilară. Există două variante ultrastructurale. În GNMP tip I, sunt prezente depozite subendoteliale electrono-dense, C<sub>3</sub> este depozitat în pattern glomerular, indicator al patogenezei imunocomplexe; IgG și componentele timpurii ale complementului pot fi sau nu prezente. În GNMP tip II, lamina densă a MBG se transformă, devenind electrono-densă, așa cum este membrana bazală



la nivelul capsulei Bowman și al tubilor renali. Nivelurile de C<sub>3</sub> sunt neregulate în MBG. Sunt prezente cantități mici de Ig (de obicei, IgM), dar componentele timpurii ale activării complementului sunt absente. Nivelul seric al complementului este scăzut. GNMP apare în special la adulții tineri. Tensiunea arterială și RFG sunt normale, iar sedimentul urinar este activ. Unii pacienți pot prezenta nefrită sau hematurie. Leziuni similare apar în LES și sindromul hemolitic uremic. Hepatita C a fost legată de GNMP, adeseori în asociere cu crioglobulinemia. Tratamentul cu  $\alpha$ -interferon și ribavirin determină în unele cazuri remisia bolii renale, în funcție de serotipul virusului hepatic C; cu toate acestea, insuficiența renală exclude tratamentul cu ribavirin. S-au utilizat glucocorticoizi, agenți citotoxici, medicamente antiplachetare și plasmafereza, dar cu succes limitat; rituximabul este un medicament mai nou care pare să fie eficient. GNMP poate să reapară în alogrefe.

### Nefropatia diabetică

Nefropatia diabetică este principala cauză de SN. Deși durata anterioară a diabetului zaharat (DZ) este variabilă, proteinuria în DZ tip 1 poate apărea după 10-15 ani de la debutul diabetului, evoluează spre SN și apoi duce la insuficiență renală în 3-5 ani. Retinopatia este aproape universală în DZ tip 1 asociat cu nefropatie, în așa măsură încât absența retinopatiei impune luarea în considerație a altor leziuni glomerulare (de exemplu, nefropatia membranoasă). În contrast, doar aproximativ 60% dintre cazurile de diabet zaharat tip 2 asociat cu nefropatia diabetică prezintă retinopatie. Manifestările clinice includ: proteinurie, hipertensiune arterială progresivă și insuficiență renală progresivă. Modificările patologice includ: scleroză mezangială difuză și/sau glomeruloscleroză nodulară (Kimmelstiel-Wilson). Totuși, rareori se efectuează biopsia; în măsura în care evaluarea anuală a microalbuminemiei reprezintă managementul de rutină pentru toți diabeticii, istoricul natural este o componentă importantă a diagnosticului. În mod tipic, pacienții evoluează de la microalbuminemie (30-300 mg/24 de ore) la proteinurie pozitivă măsurată cu ajutorul dipstick-ului (> 300 mg albuminemie) și apoi, progresiv, la proteinurie evidentă și insuficiență renală cronică. Totuși, proteinuria poate fi destul de variabilă în nefropatia diabetică, cu mai mult de 25 g/24 de ore în absența insuficienței renale profunde, sau alternativ, cu insuficiență renală progresivă și proteinurie modestă și stabilă.

Tratamentul cu inhibitori ECA întârzie debutul nefropatiei și al bolii terminale renale în diabetul zaharat tip 1 cu microalbuminurie și/sau declinul funcției renale, și trebuie instituit la toți pacienții care tolerează această clasă de medicamente. Dacă apare tusea la un pacient tratat cu inhibitori ECA, se folosește un ARB. Pacienții cu DZ de tip 2 și microalbuminurie sau proteinurie pot primi tratament cu inhibitori ECA sau ARB. Deși nu există studii pe termen lung, mulți specialiști recomandă tratamentul combinat cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (ISRAA), adică ARB, inhibitori ECA, blocante ale receptorilor pentru mineralocorticoizi și/sau inhibitori ai reninei la pacienții cu proteinurie semnificativă, persistentă. Hiperkaliemia, hipotensiunea arterială și/sau RFG în scădere pot limita tratamentul simplu sau combinat cu ISRAA. Dacă apare hiperkaliemia și nu poate fi controlată prin (1) control optimizat al glucozei, (2) diuretice de ansă (dacă sunt necesare), sau (3) tratamentul acidozei metabolice (dacă este prezentă), se impune controlul atent al tensiunii arteriale cu agenți alternativi.

Evaluarea SN este arătată în tabelul 152-4.

**TABELUL 152-4 EVALUAREA SINDROMULUI NEFROTIC**

Probă de urină aleatorie: proteine și creatinină

Albumină, colesterol, complemente serice

Electroforeza proteinelor urinare

Excluderea LES, a diabetului zaharat

Reevaluarea expunerii la medicamente

Biopsie renală

Se ia în considerație o neoplazie (la pacienții vârstnici cu GN membranoasă sau cu leziuni minime)

Se ia în considerație tromboza venei renale (dacă sunt prezente GN membranoasă sau simptome de embolie pulmonară)

**Abrevieri:** GN, glomerulonefrită; LES, lupus eritematos sistemic.

**TABELUL 152-5 CAUZE GLOMERULARE ALE ANOMALIILOR URINARE ASIMPTOMATICE****I. Hematurie cu sau fără proteinurie****A. Boală glomerulară primară**

1. Boala Berger (nefropatie cu IgA)<sup>a</sup>
2. Glomerulonefrită mezangiocapilară
3. Alte hematii glomerulare primare însoțite de proliferare mezangială pură, glomerulonefrită proliferativă focală și segmentară, și alte leziuni
4. Boala „membranei bazale subțiri” (forma frustă a sindromului Alport)

**B. Asociate cu boli ereditare sau sistemice**

1. Sindromul Alport și alte hematurii familiale „benigne”
2. Boala Fabry
3. Siclemia

**C. Asociate cu infecții**

1. Glomerulonefrită poststreptococică în curs de vindecare
2. Alte glomerulonefrite postinfecțioase

**II. Proteinurie nonnefritică izolată****A. Boli glomerulare primare**

1. Proteinurie „ortostatică”
2. Glomeruloscleroză focală și segmentară
3. Glomerulonefrită membranoasă

**B. Asociată cu boli multisistemice sau heredofamiliale**

1. Diabet zaharat
2. Amiloidoză
3. Sindromul unghi-rotulă

<sup>a</sup> Cea mai frecventă.

**Sursă:** R. J. Glassock, B. M. Brenner: HPIM-13



**TABELUL 152-6 CARACTERISTICI SEROLOGICE ALE UNOR BOLI SISTEMICE CARE CAUZEAZĂ BOALA GLOMERULARĂ**

Boală	C <sub>3</sub>	Ig <sup>+</sup>	FANA	Anti-ADN <sub>dc</sub>	Anti-MBG	Cryo-Ig	CIC	ANCA
LES	↓	↑ IgG	+++	++	—	++	+++	±
Sindromul Goodpasture	—	—	—	—	+++	—	±	+ (10-15%)
Purpura Henoch-Schönlein	—	↑ IgA	—	—	—	±	++	—
Poliarterită	↓↑	IgG	+	±	—	++	+++	+++
Granulomatoza cu poliangită (Wegener)	↓↑	↑ IgA, IgE	—	—	—	±	++	+++
Crioglobulinemia	↓	±	—	—	—	+++	++	—
		↓↑ IgG						
		IgA, IgD						
Mielomul multiplu	—	IgE	—	—	—	+	—	—
Macroglobulinemia Waldenström	—	↑ IgM	—	—	—	—	—	—
Amiloidoza	—	± Ig	—	—	—	—	—	—

**Abrevieri:** ANCA, anticorpi antineutrofilici citoplasmatici; anti-ADN<sub>dc</sub>, anticorpi anti-ADN dublu catenar (nativ); anti-MBG, anticorpi antimembrană bazală glomerulară; CIC, complexe imune circulante; Crio-Ig, crioglobulinemie; C<sub>3</sub>, componenta C<sub>3</sub> a complementului; FANA, testul anticorpilor antinucleari fluorescenți; Ig, nivelul imunoglobulinelor; LES, lupus eritematos diseminat; —, normal; + ușor anormal ocazional; ++ adesea anormal; +++ extrem de anormal.

**Sursă:** R. J. Glassock, B. M. Brenner: HPIM-13.

**ANOMALII ASIMPTOMATICE ALE SEDIMENTULUI URINAR**

Proteinuria în interval nonnefrotic și/sau hematuria neînsoțită de edeme, RFG scăzută sau hipertensiunea arterială pot avea cauze multiple (Tabelul 152-5).

**Boala cu membrană bazală subțire**

Această afecțiune, numită și hematurie benignă, poate determina până la 25% dintre hematurii izolate, susținute, în absența proteinuriei. La biopsia renală, se observă membrana bazală subțiată difuz, cu alte modificări minime. Poate fi ereditară, determinată în unele cazuri de defecte ale collagenului tip IV. Pacienții prezintă hematurie glomerulară persistentă, cu proteinurie minimă. Prognosticul renal este controversat, dar pare a fi relativ benignă.

**Nefropatia cu IgA (Boala Berger)**

Această afecțiune este o altă cauză frecventă de hematurie recurentă cu origine glomerulară; este mai frecventă la bărbații tineri. Sunt prezente episoade de hematurie macroscopică cu simptome asemănătoare gripei, dar fără erupție cutanată, dureri abdominale sau artrită. Biopsia renală evidențiază depozite mezangiale difuze de IgA, adeseori cu cantități mici de IgG; aproape întotdeauna sunt detectate C<sub>3</sub> și properdină, dar nu și C<sub>1</sub>q sau C<sub>4</sub>. Prognosticul este variabil; 50% dintre pacienți dezvoltă boală renală la stadiu terminal în următorii 25 de ani; cel mai mare risc îl au pacienții de sex masculin cu hipertensiune arterială și proteinurie masivă. Glucocorticoizii și alți agenți imunosupresivi nu s-au dovedit eficienți, cu excepția pacienților care prezintă GN rapid progresivă. Un studiu randomizat a sugerat un beneficiu terapeutic modest al uleiurilor de pește. Rareori reapare la nivelul alogrefelor.

**Glomerulopatia asociată cu boli sistemice (Tabelul 152-6)**

Pentru mai multe informații, vezi Lewis J. B., Neilson E. G.: Glomerular Disease, cap. 283, p. 2334, în HPIM-18.

**CAPITOLUL 153****Afecțiuni renale  
tubulointerstițiale**

Bolile tubulointerstițiale constituie un grup divers de afecțiuni acute și cronice, ereditare și dobândite care implică tubulii renali și structurile de suport (Tabelul 153-1). Din punct de vedere funcțional, acestea pot avea ca rezultat o largă varietate de fenotipuri fiziologice, incluzând diabetul insipid (DI) nefrogen cu poliurie, acidoza metabolică fără gap anionic, depleția de sare și hipo- sau hiperkaliemia. Azotemia este comună din cauza asocierii cu fibroza și/sau ischemia glomerulară. În comparație cu glomerulonefrita, proteinuria



**TABELUL 153-1 CAUZELE PRINCIPALE ALE BOLII TUBULOINTERSTIȚIALE RENALE****Toxine****Toxine exogene**Nefropatia determinată de analgezice<sup>a</sup>

Nefropatia saturnină

Nefropatia determinată de plante chinezești

Nefropatia endemică balcanică

Nefrotoxine diverse (de exemplu, antibiotice, ciclosporină, substanțe de contrast radiografice, metale grele)<sup>a,b</sup>**Toxine metabolice**

Nefropatia urică acută

Nefropatia gutoasă<sup>a</sup>

Nefropatia hipercalcemică

Nefropatia hipokaliemică

Toxine metabolice diverse (de exemplu, hiperoxaluria, cistinoza, boala Fabry)

**Neoplazii****Limfoame****Leucemie**

Mielom multiplu (nefropatia cu cilindri, amiloidoza AL)

**Afecțiuni imunologice**Nefrita interstițială acută (alergică)<sup>a,b</sup>

Sindromul Sjögren

Amiloidoza

Rejecția grefei

Nefropatia asociată infecției cu HIV

**Afecțiuni vasculare**Nefroscleroza arteriolară<sup>a</sup>

Boala ateroembolică

Nefropatia cu siclemie

Necroza tubulară acută<sup>a,b</sup>**Bolile renale ereditare****Boli asociate cu insuficiență renală**

Boală renală polichistică autozomal dominată

Boală renală polichistică autozomal recesivă

Boală renală chistică medulară

Nefrită ereditară (boala Alport)

**Afecțiuni tubulare ereditare**

Sindromul Barter (alcaloza hipokaliemică ereditară)

Sindromul Gitelman (alcaloza hipokaliemică ereditară)

Pseudohipoaldosteronism tip I (hipotensiune arterială/depleție de sare și hiperkaliemie)

Pseudohipoaldosteronism tip II (hipertensiune arterială și hiperkaliemie)

Sindromul Liddle (hipertensiune arterială și hiperkaliemie)

Hipomagnezemie ereditară

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 153-1 CAUZELE PRINCIPALE ALE BOLII TUBULOINTERSTIȚIALE RENALE (CONTINUARE)**

**Bolile renale ereditare**

Diabet insipid nefrogen ereditar  
X-linkat (disfuncția receptorului AVP)  
autozomală (disfuncția aquaporinei-2)

**Infecții**

Pielonefrită acută<sup>a,b</sup>

Pielonefrită cronică

**Afecțiuni diverse**

Obstrucția cronică a tractului urinar<sup>a</sup>

Refluxul vezico-uretral<sup>a</sup>

Nefrita de iradiere

<sup>a</sup> Frecventă.

<sup>b</sup> De obicei, acută.

și hematuria sunt mai puțin dramatice, iar hipertensiunea arterială este mai puțin frecventă. Consecințele funcționale ale disfuncției tubulare sunt enumerate în Tabelul 153-2.

**NEFRITA INTERSTIȚIALĂ ACUTĂ (NIA)**

Medicamentele sunt cauza principală a acestui tip de insuficiență renală, identificată de obicei prin creșterea treptată a creatininei serice la câteva zile după instituirea terapiei, însoțită ocazional de febră, eozinofilie, erupție cutanată și artralгии. Debutul disfuncției renale poate fi foarte rapid la pacienții sensibilizați anterior de agentul declanșator, așa cum se întâmplă în cazul rifampinului; terapia intermitentă sau întreruperea acestuia pare să se asocieze cu dezvoltarea NIA. Pe lângă azotemie, pot exista dovezi ale disfuncției tubulare (de exemplu, hiperkaliemie, acidoză metabolică). Sumarul de urină evidențiază hematurie, piurie, cilindri leucocitari și eozinofilurie la colorație Hansel sau Wright; de notat totuși că eozinofiluria nu este specifică pentru NIA, putând apărea și în alte afecțiuni cauzatoare de leziune renală acută (de exemplu, ateroembolie).

Medicamentele care pot determina frecvent NIA sunt enumerate în Tabelul 153-3. Unele medicamente au o predilecție particulară pentru a cauza NIA, de exemplu nafcilina; totuși, cauzele mai rare pot fi evidente doar din rapoartele de caz, astfel încât o anamneză detaliată și investigarea literaturii de specialitate pot fi necesare pentru a face asocierea cu NIA. Multe medicamente, în particular antinflamatoarele nesteroidine (AINS), pot provoca în plus o leziune glomerulară asemănătoare bolii cu leziuni minime; acești pacienți au o proteinurie de nivel nefrotic, față de proteinuria modestă tipică, asociată cu boala tubulointerstițială.

Disfuncția renală în NIA determinată de medicamente se ameliorează de obicei după stoparea administrării medicamentului declanșator, dar recuperarea



**TABELUL 153-2** DISFUNȚII DE TRANSPORT ÎN BOALA TUBULOINTERȘTIȚIALĂ

Defect	Cauze
Reducerea RFG <sup>a</sup>	Obliterarea microvaselor sangvine și obstrucția tubulilor renali
Sindromul Franconi	Afectarea reabsorbției glucozei, a aminoacizilor și a fosfaților în tubul contort proximal; de asemenea, poate apărea hiperuricemie, acidoză tubulară proximală și proteinurie (proteine cu greutate moleculară mică)
Acidoza hipercloremică <sup>a</sup>	1. Producție scăzută de amoniac (boală renală cronică) sau excreție scăzută (hiperkaliemie) 2. Incapacitatea de acidifiere a lichidului din tubul contort (acidoză tubulară distală renală) 3. Pierdere de bicarbonat în tubul colector proximal (acidoză tubulară renală proximală)
Poliurie, izotenurie <sup>a</sup>	Lezarea tubilor (îngroșarea ramului ascendent și/ sau a tubului colector) și a vascularizației medulare
Alcaloza hipokaliemică	Lezarea sau disfuncția ereditară a ramului ascendent gros sau a tubului contort distal (sindroamele Bartter și Gitelman)
Pierdere de magneziu	Lezarea sau disfuncția ereditară a ramului ascendent gros sau a tubului contort distal
Hiperkaliemia <sup>a</sup>	Defecte de secreție a potasiului incluzând rezistența la aldosteron
Pierdere de sare	Leziune a tubilor distali cu insuficiența reabsorbției sodiului

<sup>a</sup> Obişnuit.

poate fi întârziată și incompletă. În unele studii necontrolate, s-a arătat că glucocorticoizii favorizează recuperarea precoce a funcției renale și reduc fibroza; acest tratament este rezervat pentru a evita sau reduce durata tratamentului cu dializă la pacienții care nu răspund la stoparea administrării medicamentului.

De asemenea, NIA poate apărea în contextul unei infecții sistemice, leptospiroza, infecția cu *Legionella* și infecția streptococică fiind exemplele clasice. Nefrita interstițială caracterizată printr-un infiltrat dens de plasmocite IgG 4 – exprimate poate apărea ca parte a bolii sistemice asociate cu IgG 4; pot fi prezente, dar în mod variabil, pancreatita, fibroza retroperitoneală și sialadenita sclerozantă cronică. Nefrita tubulointerstițială și sindromul uveitic (TINU) reprezintă o altă formă de NIA din ce în ce mai recunoscută. Pe lângă uveită, care poate precede sau urma NIA la pacienții cu TINU, simptomele și semnele sistemice sunt frecvente, de exemplu, pierdere ponderală, febră, stare de rău, artralгии și viteză de sedimentare a eritrocitelor crescută. Boala renală este în mod tipic autolimitantă; pacienții cu boală progresivă sunt tratați frecvent cu prednison.

### TABELUL 153-3 CAUZE ALE NEFRITEI INTERSTIȚIALE

Medicamente (70%, antibiotice – o treime)

Antibiotice

Meticilină, nafcilină, oxacilină

Rifampin

Peniciline, cefalosporine

Ciprofloxacină

Sulfametoxazol și alte sulfonamide

Inhibitori ai pompei de protoni (de exemplu, omeprazol)

Blocante H<sub>2</sub> (de exemplu, cimetidină)

Alopurinol

5-Aminosalicilați

AINS, incluzând inhibitori COX-2

Infecții (16%)

Leptospiroza, infecția cu *Legionella*, infecția streptococică, tuberculoza

Nefrita tubulointerstițială și sindromul uveitic (TINU) (5%)

Idiopatice (8%)

Sarcoidoză (1%)

Boala sistemică cu IgG 4

**Abrevieri:** COX-2, ciclooxygenază 2; AINS, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene.

### NEFRITA INTERSTIȚIALĂ CRONICĂ (NIC)

Nefropatia determinată de analgezice este o cauză importantă a bolii cronice renale, care este determinată de efectele cumulative (în durată și cantitate) ale unor combinații de analgezice, de obicei fenacetină și aspirină. Se consideră că este cea mai comună cauză a bolii renale în stadiul final în Australia/Noua Zeelandă spre deosebire de alte zone, și asta din cauza ingestiei crescute de analgezice pe cap de locuitor. Poate apărea carcinomul cu celule tranziționale. Nefropatia determinată de analgezice trebuie suspiciunată la pacienții cu istoric de cefalee cronică sau dureri lombare și la cei cu boală cronică renală neexplicată. Manifestările includ necroză papilară, calculi, piurie sterilă și azotemie.

O formă severă de fibroză tubulointerstițială cronică a fost asociată cu ingestia de plante chinezești, folosite în mod tipic în diverse diete; nefropatia endemică balcanică (NEB), restricționată geografic la pacienții din sud-estul Europei, are multe similarități cu nefropatia determinată de plante chinezești. Se pare că aceste afecțiuni sunt determinate de expunerea la acid aristolic și/sau endemic la alte plante (în NEB) și toxine medicale (fenfluramina și dietilpropionul – supresive ale apetitului) (în nefropatia determinată de plantele chinezești). Ca și nefropatia determinată de analgezice, aceste sindroame sunt caracterizate printr-o incidență crescută a neoplaziilor genitourinare.

Tratamentul cronic cu litu poate determina nefrita tubulointerstițială cronică, adeseori însoțită de DI nefrogen, care persistă și după oprirea medicației. Dacă este posibil, la pacienții tratați cu litu care prezintă boală renală cronică



în evoluție, trebuie folosită o medicație alternativă pentru boala lor psihică (de exemplu, acid valproic).

Cauzele metabolice ale NI cronice includ: hipercalcemia (cu nefrocalcinoză), oxaloză (primară sau secundară, de exemplu boală interstițială și hiperabsorbție a oxalatului din alimente), hiperkaliemie și hiperuricemie sau hiperuricozurie. Patologia renală asociată cu hipokaliemia cronică include vacuolizarea tubulară primară relativ specifică, nefrită interstițială și chisturi renale; s-a semnalat insuficiența renală atât acută, cât și cronică. NI cronică poate apărea în asociație cu boli sistemice grave, de exemplu, sarcoidoza, sindromul Sjögren și după expunere la iradiere sau chimioterapie (de exemplu, ifosfamidă cisplatin)

### IMUNOGLOBULINE MONOCLONALE ȘI BOALA RENALĂ

Imunoglobulinele mononucleale se asociază cu o mare varietate de manifestări renale (Tabelul 153-4), cea mai frecventă fiind nefropatia tubulară asociată cu mielomul. Caracteristicile fiziochimice ale lanțurilor ușoare sau grele ale imunoglobulinelor monoclonale determină fenotipul clinic al pacientului, cel mai frecvent nefropatia tubulară, boala cu depozitare de lanțuri ușoare și amiloidoza AL. În nefropatia tubulară, lanțurile ușoare filtrate se aglomerează și determină obstrucție tubulară, lezarea tubilor și inflamație interstițială.

**TABELUL 153-4 BOLI RENALE ASOCIATE CU IMUNOGLOBULINE MONOCLONALE**

Boală	Observații
Nefropatie tubulară	Cea mai frecventă cauză de boală renală cronică în mielom Obstrucție tubulară cu lanțuri ușoare Inflamație interstițială Insuficiență renală acută sau cronică
Boală cu depozite de lanțuri ușoare	Sindrom nefrotic, insuficiență renală cronică, aproximativ 40% dintre cazuri se asociază cu mielomul
Boală cu depozite de lanțuri grele	Sindrom nefrotic, insuficiență renală cronică
Amiloidoza AL	Sindrom nefrotic, implicare cardiacă/endocrină/neuropatică Aproximativ 10% dintre cazuri se asociază cu mielomul Disfuncție tubulară renală (acidoză tubulară renală, DI nefrogen etc.)
Hipercalcemie	Cu mielom
Sindrom de vâscozitate	Cu macroglobulinemia Waldenström
Sindrom Fanconi	Glucozurie, aminoacidurie, fosfaturie ± hipouricemie, acidoză tubulară proximală etc.

Pacienții pot prezenta boală renală cronică sau leziune renală acută; factorii predispozanți importanți în nefropatia tubulară includ hipercalcemia și depleția de volum.

Diagnosticul nefropatiei tubulare se bazează pe detectarea în ser și/sau urină a lanțurilor ușoare monoclonale, tipic prin electroforeza proteinelor și imuno-fixare. Analiza urinei pe stick pentru proteine este clasic negativă în nefropatia tubulară, chiar dacă sunt excretate până la câteva grame pe zi de proteine cu lanț ușor; lanțurile ușoare pot fi detectate prin acest test de screening, care este doar pentru detectarea albuminemiei. În contrast, depozitele glomerulare de lanțuri ușoare în boala cu depozite de lanțuri ușoare sau amiloidoza AL pot determina proteinurie de nivel nefrotic (Tabelul 153-4), cu rezultat puternic pozitiv pentru proteine la analiza cu stick.

Managementul nefropatiei tubulare implică hidratare agresivă, tratamentul hipercalcemiei, dacă este prezentă, și chimioterapie pentru mielomul multiplu asociat. Unii specialiști susțin utilizarea plasmaferezei la pacienții cu leziune renală acută, niveluri serice crescute ale imunoglobulinelor monoclonale cu lanțuri ușoare și cu nefropatie tubulară demonstrată la biopsie.

Imunoglobulinele cu lanțuri ușoare și multiple alte proteine cu greutate moleculară mică sunt de asemenea endocitozate și metabolizate în tubul proximal. Rareori, lanțurile ușoare specifice determină depozite cristaline în celulele tubului proximal, cauzând sindromul Fanconi; această proprietate pare să fie produsă de caracteristicile fizicochimice specifice ale lanțurilor ușoare asociate cu sindromul Fanconi sau a disfuncției nefronului distal (acidoză hiperkaliemică sau DI nefrogen) poate complica și amiloidoza primară.

### BOALA RENALĂ POLICHISTICĂ

Boala renală polichistică autosomal dominantă (BRPAD) este cea mai comună boală genetică monogenă gravă, cauzată de mutații autosomal dominante ale genelor PKD1 și PKD 2; este o cauză importantă cantitativ a bolii renale în stadiu final. Boala polichistică autosomal recesivă cauzează mai rar insuficiență renală, prezentă de obicei în perioada de sugar, afectarea hepatică este mai prominentă. Chisturile renale masive prezente în BRPAD pot determina boala cronică renală progresivă, dureri episodice în flanc, hematurie (adesea macroscopică), hipertensiune arterială și/sau infecții de tract urinar. Rinichiul poate fi palpat și ocazional poate fi mărit în volum. De asemenea, pot fi prezente chisturi hepatice și anevrisme cerebrale; pacienții cu BRPAD și istoric de anevrism cerebral rupt trebuie supuși screeningului perisimptomatic. Alte caracteristici extrarenale comune sunt diverticuloza și prolapsul de valvă mitrală.

Expresia BRPAD este foarte variabilă, vârsta debutului bolii renale în stadiu final variind din copilărie până la bătrânețe. Fenotipul renal este mult mai ușor la pacienții cu mutații ale PKD1 care dezvoltă boală renală în stadiu final cu aproximativ 15 ani mai devreme decât cei cu mutații PKD 2. Într-adevăr, unii pacienți cu BRPAD descoperă boala accidental în perioada de adult, anterior prezentând hipertensiune arterială ușoară până la moderată.

De obicei, diagnosticul se bazează pe ecografie. La un individ cu vârsta de 15-29 de ani aflat la risc, provenind dintr-o familie cu BRPAD, prezența a cel puțin două chisturi renale (unilateral sau bilateral) este suficientă pentru diagnostic. Este de remarcat totuși că chisturile renale sunt o caracteristică ecografică frecventă la pacienții vârstnici fără BRPAD, în special la cei cu boală cronică renală. Prin urmare, la indivizii cu vârsta cuprinsă între 30 și 59 de ani aflați la



risc, este necesară pentru diagnostic prezența a cel puțin două chisturi în fiecare rinichi; iar pentru cei de peste 60 de ani, prezența a patru chisturi în fiecare rinichi. Dimpotrivă, absența a cel puțin două chisturi în fiecare rinichi exclude diagnosticul de BRPAD la persoanele aflate la risc, cu vârsta între 30 și 59 de ani.

Hipertensiunea arterială este comună în BRPAD, adesea în absența scăderii aparente a ratei de filtrare glomerulară. Activarea sistemului renină-angiotensină pare să joace un rol dominant; se recomandă ca tratament antidepresiv inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocantele receptorilor pentru angiotensină, scopul fiind atingerea unei valori de 120 mg/80 mmHg. Modalitățile de tratament promițătoare pentru stoparea evoluției bolii renale cronice în BRPAD includ: antagoniști ai vasopresinei, care au redus semnificativ dimensiunile chisturilor și evoluția bolii în studiile pe animale.

De asemenea, în BRPAD sunt frecvente infecțiile de tract urinar. Pacienții pot prezenta mai ales infecții ale chisturilor, adesea cu uroculturi negative și în absența piuriei. Pacienții cu un chist infectat pot avea o zonă discret dureroasă, în contrast cu disconfortul mult mai difuz din pielonefrită; totuși, diagnosticul diferențial al acestor două afecțiuni poate fi dificil. Multe dintre cele mai utilizate antibiotice (de exemplu, penicilinele și aminoglicozidele) nu reușesc să pătrundă în chist, fiind astfel ineficiente; tratamentul infecției renale în BRPAD trebuie să utilizeze un antibiotic cunoscut că penetrează chistul (de exemplu, o chinolonă), ghidat în primul rând prin pattern-urile de susceptibilitate antimicrobiană.

### ACIDOZA TUBULARĂ RENALĂ (ATR)

ATR cuprinde un număr de entități fiziopatologic distincte ale funcției tubulare a cărei caracteristică comună este acidoza metabolică fără deficit anionic. Acidoză metabolică fără deficit anionic se caracterizează prin diaree, boală renală cronică și ATR. Pacienții cu boală renală cronică incipientă (Tabelul 52-1) dezvoltă în mod tipic o acidoză fără deficit anionic, cu apariția acestui deficit în stadiile tardive (Cap. 2). Acidoza poate apărea în stadiile timpurii ale bolii renale cronice la pacienții cu leziune masivă a nefronului distal, ca în nefropatia de reflux.

#### ATR distală hipokaliemică (tipul I)

Această afecțiune se caracterizează prin incapacitatea de a acidifica urina în pofida acidozei sistemice; gap-ul anionic urinar este pozitiv, reflectând scăderea secreției de amoniu (Cap. 2). ATR distală hipokaliemică poate fi ereditară (autosomal recesivă sau autosomal dominantă) sau dobândită, cauzată de o afecțiune autoimună și inflamatorie (de exemplu, sindromul Sjögren, sarcoidoza), obstrucția tractului urinar sau tratamentul cu amfotericină B. ATR tip I cronică este în mod tipic asociată cu hiper calciuria și osteomalacia, ca urmare a tamponării pe termen lung a acidozei de către os.

#### ATR proximală (tipul II)

Se caracterizează printr-un defect al reabsorbției bicarbonatului, de obicei asociat cu trăsături ale sindromului Fanconi, cum ar fi glicozuria, aminoaciduria, fosfatemia și uricozuria (indicând disfuncția tubului proximal). ATR proximală izolată este cauzată de disfuncția ereditară a contratransportului bazolateral sodiu-bicarbonat. Sindromul Fanconi poate fi ereditar sau dobândit, cauzat

de mielom, NI (de exemplu, nefropatia determinată de plante chinezești) sau medicamente (de exemplu, ifosfamidă, tenofovir). Tratamentul constă în doze mari de bicarbonat (5-15 mmol/kg pe zi), care pot agrava hipokaliemia.

#### ATR tipul IV

Această afecțiune poate fi cauzată de hiperaldosteronismul hiporeninemic sau rezistenței nefronului distal la aldosteron. Hiperaldosteronismul hiporeninemic este în mod tipic asociat cu expansiunea de volum și este mai frecvent la pacienții vârstnici și/sau diabetici cu boală renală cronică. Hiperkalcemia asociată cu AINS și ciclosporină este cel puțin parțial determinată de hiperaldosteronismul hiporeninemic. Pacienții cu hiperaldosteronism hiporeninemic prezintă în mod tipic hiperkaliemie; de asemenea, ei pot avea o acidoză ușoară fără deficit anionic urinar pozitiv. Adeseori, acidoza se ameliorează odată cu scăderea  $[K^+]$  seric; hiperkaliemia interferează cu concentrația medulară de amoniu prin mecanismul renal de contracurent. Reducerea nivelului seric al  $[K^+]$  nu ameliorează acidoza, de aceea pacienții trebuie tratați cu bicarbonat sau citrat p.o. În sfârșit, diversele forme de leziune tubulară distală sau boală tubulointerstițială (de exemplu, nefrita interstițială) sunt asociate cu rezistența distală la aldosteron; pH-ul urinar este  $> 5,5$ , cu un deficit anionic urinar pozitiv.

Pentru mai multe informații, vezi Beck L. H., Salant D. J.: Tubulointerstitial Diseases of the Kidney, cap. 285, p. 2367, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 154

### Infecțiile tractului urinar și cistita interstițială

#### INFECȚIILE TRACTULUI URINAR

##### Definiție

Termenul de *infecție de tract urinar* (ITU) cuprinde o varietate de entități clinice: *cistită* (afecțiune simptomatică a vezicii urinare), *pielonefrită* (afecțiune simptomatică a rinichiului), *prostatită* (afecțiune simptomatică a prostatei) și bacteriuria asimptomatică (BUA). *ITU necomplicată* se referă la boala acută prezentă la femeia gravidă, fără anomalii anatomice sau intervenții instrumentare pe tractul urinar; *ITU complicată* se referă la alte tipuri de ITU.

##### Epidemiologie

ITU apare mult mai frecvent la femei decât la bărbați, deși obstrucția produsă de hipertrofia prostatei face ca bărbații cu vârsta  $> 50$  de ani să aibă o incidență a ITU comparabilă cu a femeilor de aceeași vârstă.

- 50-80% dintre femei prezintă cel puțin o ITU de-a lungul vieții, iar 20-30% dintre femei au episoade recurente.



- Factorii de risc pentru cistita acută includ utilizarea recentă a unei diafragme cu spermicid, contacte sexuale frecvente, istoric de ITU, diabet zaharat, incontinență urinară; mulți dintre acești factori cresc, de asemenea, riscul de pielonefrită.

### Microbiologie

În Statele Unite, *Escherichia coli* reprezintă cauza a 75-90% dintre cazurile de cistită, *Staphylococcus saprophyticus* – 5-15% și alte microorganisme – 5-10%.

- Spectrul microorganismelor care determină pielonefrită necomplicată este similar, cu predominanța *E. coli*.
- Bacteriile gram-pozitive (de exemplu, enterococi și *Staphylococcus aureus*) și fungii sunt, de asemenea, patogeni importanți în ITU complicate.

### Patogeneza

În majoritatea ITU, bacteriile produc infecția prin deplasarea din uretră în vezica urinară. Continuarea deplasării ascendente spre ureter, la rinichi, reprezintă calea de producere pentru cele mai multe dintre infecțiile parenchimului renal.

- Patogeneza candiduriei este diferită deoarece calea hematogenă este frecventă.
- Prezența *Candidei* în urina unui pacient imunocompetent care nu a suferit o intervenție instrumentală pe tractul urinar implică fie contaminare genitală, fie diseminarea viscerală potențial extinsă.

### Manifestările clinice

Când se suspectează o ITU, cea mai importantă problemă este clasificarea ei ca BUA, cistită necomplicată, pielonefrită sau prostatită; sau ca ITU complicată.

- *Bacteriuria asimptomatică* este diagnosticată în cazul când, la o urocultură de screening, pentru un motiv nelegat de tractul genitourinar, sunt găsite bacterii, fără ca pacienții să prezinte simptome locale sau sistemice asociate tractului urinar.
- *Cistita* se manifestă prin disurie, micțiuni imperioase, polakiurie; nicturia, disconfortul suprapubian și hematurie macroscopică pot apărea frecvent. Durerea unilaterală în flanc sau în zona lombară și febra sunt semne de implicare ale tractului urinar superior.
- *Pielonefrita* se manifestă prin febră, dureri în zona lombară inferioară sau în unghiul costovertebral, greață și vărsături. Bacteriemia apare în 20-30% dintre cazuri.
  - *Necroza papilară* poate apărea la pacienții cu obstrucție, diabet zaharat, siclemie sau nefropatie determinată de analgezice.
  - *Pielonefrita emfizematoasă* este în mod particular gravă, se asociază cu producerea de gaz în țesuturile renale și perinefritice, și apare aproape exclusiv la pacienții diabetici.
  - *Pielonefrita xantogranulomatoasă* apare când obstrucția urinară cronică (adesea prin clacul coraliform), asociată cu infecția cronică, determină distrugerea supurativă a țesutului renal.
- *Prostatita* poate fi infecțioasă sau neinfecțioasă, cea din urmă fiind mult mai frecventă. Prostatita bacteriană acută se manifestă cu disurie, micțiuni imperioase, febră, frisoane, simptome ale obstrucției vezicii urinare și durere în zona prostatică, pelviană sau perineală.

- *ITU complicată* este o afecțiune asimptomatică care poate apărea la bărbații sau femeile cu o predispoziție anatomică la infecții, care au un corp străin în tractul urinar sau cu factori predispozanți pentru un răspuns întârziat la terapie.

### Diagnostic

Istoricul clinic are o valoare înalt predictivă în diagnosticul cistitei necomplcate; la o pacientă care se prezintă cu disurie și micțiuni imperioase în absența unei secreții vaginale, probabilitatea unei ITU este de 96%.

- O probă de urină pe stick pozitivă pentru nitriți sau esterază leucocitară poate confirma diagnosticul de cistită necomplcată la pacienții cu o probabilitate pretestare crescută pentru boală.
- Detectarea bacteriilor în urocultură este standardul de aur diagnostic pentru ITU. Un nivel prag  $> 10^2$  bacterii/mL este mai sensibil (95%) și specific (85%) față de un prag de  $10^5$ /mL pentru diagnosticul cistitei acute la o femeie cu simptome de cistită.

### TRATAMENT

#### Infecțiile tractului urinar

- **Cistita necomplcată la femei.** Vezi **Tabelul 154-1** pentru tratamentele eficiente.
  - Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) a fost recomandat ca primă alegere în tratamentul cistitei acute, dar trebuie evitat în regiunile cu rată a rezistenței  $> 20\%$ .
  - Nitrofurantoinul este un alt medicament de primă linie cu rata de rezistență scăzută.
  - Fluorochinolonele trebuie folosite doar când alte antibiotice nu sunt adecvate din cauza rezistenței crescute sau a rolului lor în apariția infecției nasocomiale cu *Clostridium difficile*.
  - Cu excepția pivmecilinamului, antibioticele  $\beta$ -lactamice se asociază cu o rată scăzută de eradicare a agenților patogeni și rată crescută de recidivare.
- **Pielonefrita.** Având în vedere rezistența crescută a *E. Coli* la TMP-SMX, fluorochinolonele (de exemplu, ciprofloxacină, 500 mg p.o. x 2/zi, 7 zile) reprezintă agenții de primă linie pentru tratamentul pielonefritei acute necomplcate. TMP-SMX administrat p.o. (o tabletă cu putere dublă x 2 zile, 14 zile) este eficient împotriva uropatogenilor susceptibili.
- **ITU la femeia gravidă.** Nitrofurantoinul, ampicilina și cefalosporinele sunt considerate relativ sigure în primul trimestru de sarcină.
- **ITU la bărbați.** În cazul ITU necomplcată, se recomandă fluorochinolone sau TMP-SMX, 7-14 zile.
  - Dacă se suspicionează prostatita bacteriană acută, antibioterapia trebuie inițiată după prelevarea de urină și sânge pentru culturi.
  - Terapia trebuie adaptată la rezultatele uroculturii și trebuie continuată 2-4 săptămâni; adeseori, este necesară o cură de 4-6 săptămâni pentru o prostatită bacteriană cronică.
- **Bacteriuria asimptomatică.** BUA trebuie tratată doar la femeile gravide, la pacienții care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale urologice, la pacienții neutropenici și la cei care vor fi supuși unui transplant renal; alegerea antibioticului este ghidată de rezultatele uroculturii.



**TABELUL 154-1** STRATEGII DE TRATAMENT PENTRU CISTITA ACUTĂ NECOMPLICATĂ

Medicament și doză	Eficacitatea clinică efecace (%)	Eficacitatea bacteriană estimată (%)	Efecte secundar frecvente
Nitrofurantoin, 100 mg x 2/zi, 5-7 zile	84-95	86-92	Greață, cefalee
TMP-SMX, 1 tabletă DS x 2/zi, 3 zile	90-100	91-100	Rash, urticarie, greață, vărsături, anomalii hema- tologice
Fosfomicin, 400 mg x 2/zi, 3-7 zile	70-91	78-83	Diaree, greață, cefalee
Pivmecillinam, 400 mg x 2/zi, 3-7 zile	55-82	74-84	Diaree, greață, cefalee
Fluorochinolone; doza variază în funcție de antibiotic; cură de 3 zile	85-95	81-98	Diaree, greață, vărsături, cefalee, somnolență, in- somnie
β-lactami, doza variază în funcție de antibiotic; cură de 5-7 zile	79-98	74-98	Diaree, greață, vărsături, rash, urticarie

**Notă:** ratele de eficacitate sunt medii sau intervale calculate din datele și studiile incluse în 2010 Infections Diseases Society of America/European Society of Clinical Microbiology and Infections Diseases guidelines for treatment of uncomplicated UTI.

**Abrevieri:** DS, double-strength; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

- **ITU de cateter.** Rezultatele uroculturii sunt esențiale în ghidarea tratamentului.
  - În general, este necesară înlocuirea cateterului în timpul tratamentului. Candiduria, o complicație frecventă a cateterizării, se rezolvă în aproximativ o treime dintre cazuri prin îndepărtarea cateterului.
  - Tratamentul (fluconazol, 200-400 mg/zi, 14 zile) se recomandă la pacienții care prezintă cistită sau pielonefrită simptomatică și la cei cu risc înalt de boală diseminată.

### Profilaxia ITU recurente

La o femeie care prezintă ITU simptomatică de mai mult de două ori pe an este necesară profilaxia – continuă sau postcoitală – sau terapia inițiată de pacient. Profilaxia – continuă sau postcoitală – implică de obicei doze scăzute de TMP-SMX, o fluorochinolone sau nitrofurantoin. Terapia inițiată de pacient presupune ca pacientul să primească materialele pentru urocultură și antibiotice pentru automedicația pe care să și-o administreze la primele simptome de infecție.

### Prognostic

În absența unor anomalii anatomice, infecția recurentă la copii și adulți nu evoluează la pielonefrită cronică sau insuficiență renală.

**CISTITA INTERȘTIȚIALĂ**

Cistita interștițială (sindrom vezical dureros) este o afecțiune cronică, ce se caracterizează prin durere percepută ca având originea în vezica biliară, polakiurie, micțiuni frecvente și nicturie.

**Epidemiologie**

În Statele Unite, 2-3% dintre femei și 1-2% dintre bărbați prezintă cistită interștițială. La femei, vârsta medie a debutului este de 40 de ani, dar intervalul de apariție este din copilărie până la 60 de ani.

**Etiologie**

Etiologia rămâne necunoscută.

- Posibilitățile teoretice includ: infecția vezicală cronică, factori inflamatori cum ar fi mastocitele, autoimunitatea, creșterea permeabilității mucoasei vezicale și sensibilizare dureroasă anormală.
- Cu toate acestea, există puține date științifice care să susțină oricare dintre acești factori ca factor declanșator.

**Manifestările clinice**

Simptomele principale, adică durere (adesea  $\geq 2$  zone), micțiuni imperioase, polakiurie și nicturie, nu apar într-o anumită ordine; de asemenea, pot debuta în mod acut sau treptat.

- Spre deosebire de durerea pelviană de alte cauze, durerea din cistita interștițială este exacerbată de umplerea vezicii urinare și ameliorată de golirea acesteia.
- 85% dintre pacienți urinează  $> 10$  ori pe zi, putându-se ajunge la  $> 60$  de ori/zi.
- Mulți dintre pacienții cu cistită interștițială prezintă sindroame somatice funcționale (de exemplu, fibromialgie, sindromul de oboseală cronică, sindromul de colon iritabil, vulvodinie, migrenă).

**Diagnostic**

Diagnosticul se bazează pe prezența simptomelor specifice și pe excluderea bolilor cu prezentare similară (de exemplu, boli care se manifestă prin durere pelviană și/sau simptome urinare, sindroame somatice funcționale cu simptom urinar); examenul fizic de laborator are sensibilitate și/sau specificitate scăzute. La cistoscopie, se poate evidenția un ulcer (10% dintre pacienți) sau hemoragii petesiale după distensia vezicii urinare, dar niciuna dintre aceste caracteristici nu este specifică.

**TRATAMENT Cistita interștițială**

Scopul tratamentului este ameliorarea simptomelor, care necesită frecvent o abordare multilaterală [de exemplu, educație, modificări ale dietei, medicamente (antiinflamatoare nesteroidiene sau amitriptilină), terapie fizică pentru planșeul pelvian și tratamentul sindroamelor somatice funcționale asociate].

Pentru mai multe informații, vezi Gupta K., Trautner B. W.: Urinary Tract Infections; Pyelonephritis and Prostatitis, cap. 288, p. 2387, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 155

## Boala renovasculară

Leziunea ischemică a rinichiului depinde de frecvența, localizarea, severitatea și durata compromiterii vasculare. Manifestările variază de la infarct dureros la leziune renală acută, afectarea ratei de filtrare glomerulară (RFG), hematurie sau disfuncție tubulară. Ischemia renală de orice cauză poate produce hipertensiunea arterială mediată de renină.

### OCLUZIA ACUTĂ A ARTEREI RENALE

Poate fi produsă de tromboză, embolism (din cauza unei boli vasculare, a endocarditei, a unor trombi murali sau a aritmiilor cardiace) sau ocluzie intraoperatorie (de exemplu, în timpul reparării endovasculare a unui anevrism aortic abdominal).

#### Tromboza arterelor renale

Infarctul renal de dimensiuni mari produce dureri, vărsături, hipertensiune arterială, febră, proteinurie, hematurie, creșterea nivelului seric al lactat dehidrogenazei (LDH) și al aspartat aminotransferazei. În cazul leziunii unilaterale, pierderea funcției renale depinde de funcția rinichiului controlateral. Pielografia i.v. și scanarea cu radionuclizi arată hipofuncție unilaterală; ecografia este de obicei normală până la apariția cicatricilor. Diagnosticul este stabilit prin arteriografie. În cazul ocluziei arterelor mari, este necesară intervenția chirurgicală; tratamentul anticoagulant este necesar pentru ocluzia arterelor mici. Pacienții trebuie evaluați pentru dializa trombotică, de exemplu, sindromul antifosfolipidic. De asemenea, ocluzia uneia sau a ambelor artere renale poate apărea rareori la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), de obicei în asociere cu stenoza arterei renale.

#### Boala ateroembolică a arterelor renale

De obicei, este consecutivă unei angiografii aortice sau coronariene sau unei intervenții chirurgicale ce produce microemboli de colesterol care ocluzionează vasele mici ale rinichilor la pacienții cu boală aterosclerotică difuză. De asemenea, poate fi spontană sau asociată cu tromboliza; rareori, poate apărea după inițierea tratamentului anticoagulant (de exemplu, cu warfarină). Insuficiența renală se poate instala brusc, la câteva zile sau săptămâni după o procedură sau intervenție, sau treptat; ritmul poate fi alternativ, progresiv sau întrerupt, cu căderi întrerupte ale RFG. Caracteristici asociate pot fi: ischemia retiniană cu emboli de colesterol vizibili la examinarea fundului de ochi, pancreatită, deficiente neurologice (în special confuzie), livedoreticularis, fenomene embolice periferice (de exemplu, degete cangrenate cu puls la pedioasă palpabil), durere abdominală din cauza embolilor mezenterici și hipertensiune arterială (uneori malignă). Pot apărea și simptome sistemice: febră, mialgii, cefalee și scăderea în greutate. Se observă eozinofilie periferică, eozinofilurie și hipocomplementemia, mimând alte forme de leziune renală acută sau subacută. Într-adevăr, boala renală aterotrombotică este „marele imitator” al nefrologiei clinice, determinând în cazuri rare hipertensiune malignă, sindrom nefrotic sau ceea ce arată

ca glomerulonefrită rapid progresivă cu sediment urinar „activ”; diagnosticul se bazează pe anamneză, trăsături clinice și/sau biopsie renală.

Biopsia renală este utilă pentru detectarea embolilor de colesterol în microcirculația renală, care pot fi observați ca fante în formă de ac după fixarea solventului, a specimenului de biopsie; acești emboli se asociază de obicei cu un răspuns inflamator intravascular semnificativ.

Nu există un tratament specific, prognosticul fiind nefavorabil din cauza asocierii cu boala vasculară aterosclerotică. Totuși, există o ameliorare parțială a funcției renale la câteva luni după debutul afectării renale.

### TROMBOZA VENELOR RENALE

Tromboza venelor renale survine într-o multitudine de situații: în sarcină, utilizarea de anticoncepționale orale, traumatisme, sindrom nefrotic (în special, nefropatia membranoasă, vezi **Capitolul 152**), deshidratare (la sugari), compresia extrinsecă a venei renale (ganglionii limfatici, anevrism aortic, tumori) și invazia venei renale de către carcinomul renal. Diagnosticul definitiv se stabilește pe baza venografiei renale selective. Tratamentul trombolitic este eficient. Anticoagulantle orale (warfarina) sunt recomandate de obicei pentru tratamentul pe termen lung.

### STENOZA ARTEREI RENALE ȘI NEFROPATIA ISCHEMICĂ (VEZI **TABELUL 155-1**)

Reprezintă cauza principală a hipertensiunii arteriale renovasculare. Este cauzată de (1) ateroscleroză (două treimi dintre cazuri) – afectează bărbații cu vârsta > 60 de ani, retinopatie avansată, istoric sau caracteristici de ateroscleroză generalizată (de exemplu, suflu femural) – sau (2) disfagie fibromusculară (o treime dintre cazuri; de obicei apare la femei < 45 de ani, cu istoric scurt de hipertensiune arterială). Hipoperfuzia renală cauzată de stenoza arterei renale activează axa renină-angiotensină-aldosteron (RAA). Trăsăturile clinice caracteristice includ: debutul hipertensiunii arteriale la vârsta < 30 sau < 50 de ani, sufluri abdominale sau femurale, alcaloză hipokaliemică, retinopatie moderată până la severă, debut acut al hipertensiunii sau hipertensiune malignă, episoade recurente de edem pulmonar acut inexplicabil (tipic cu stenoză bilaterală sau la un singur rinichi) și hipertensiune rezistentă la tratament. Și hipertensiunea malignă (**Cap. 126**) poate fi cauzată de ocluzia vasculară renală. Pacienții, în special cei cu boală aterosclerotică bilaterală, pot dezvolta insuficiență renală cronică (nefropatie ischemică). Deși este dificil de stabilit incidența, nefropatia ischemică reprezintă clar una dintre cauzele majore ale insuficienței renale în stadiu final la pacienții cu vârsta peste 50 de ani.

Pentru scăderea rapidă a tensiunii arteriale, se folosesc nitroprusiat, labetalol sau antagoniști de calciu; inhibitorii axei RAA (de exemplu, inhibitori ECA, blocante ale receptorilor angiotensinei II) sunt mai eficienți în tratamentul standard.

„Standardul de aur” în diagnosticul stenozei arterei renale este arteriografia convențională. Rezonanța magnetică cu angiografie a fost folosită în multe centre, având în vedere riscul de nefropatie de contrast, radiografie la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, riscul recent apreciat de fibroză sistemică nefrogenă la pacienții cu insuficiență renală, atribuit agenților de contrast RMN care conțin gadolinium, a restricționat dramatic această practică în multe



**TABELUL 155-1 CARACTERISTICI CLINICE ASOCIATE CU STENOZA DE ARTERĂ RENALĂ****Hipertensiune arterială**

Debut brusc al hipertensiunii arteriale înainte de 50 de ani (sugestiv pentru displazia fibromusculară)

Debut brusc al hipertensiunii arteriale la sau după 50 de ani (sugestiv pentru stenoza aterosclerotică a arterei renale)

Hipertensiunea arterială accelerată sau malignă; uneori, se poate asocia cu polidipsia și hiponatremia

Hipertensiunea arterială refractară (nu răspunde la terapia cu  $\geq 3$  medicamente)

**Anomalii renale**

Azotemia inexplicabilă (sugestivă pentru stenoza aterosclerotică a arterei renale)

Azotemia indusă de tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Rinichi mic unilateral

Hipokaliemie inexplicabilă

**Alte caracteristici**

Suflet abdominal, într-un flanc sau în ambele

Retinopatie severă

Boală vasculară carotidiană, coronariană sau periferică

Insuficiență cardiacă congestivă sau edem pulmonar acut inexplicabile

*Sursă:* după R. D. Safian, S. C. Textor: New Engl J Med 344:431, 2001.

spitale. O alternativă este ecografia duplex, dar trebuie efectuată de specialiști cu experiență. La pacienții cu funcție renală normală și hipertensiune arterială, captopril (enalaprilat) – renograma poate fi utilizată ca test screening. Lateralizarea funcției renale [accentuarea diferenței între zonele afectate și cele neafectate (sau „mai puțin afectate”)] este sugestivă pentru boala vasculară avansată. Rezultatele testelor pot fi fals negative în cazul bolii bilaterale.

Tratamentul medical este recomandat la toți pacienții cu stenoză de arteră renală, astfel că investigarea unei stenoze de arteră renală suspicate trebuie rezervată pentru cei la care se anticipează o intervenție. Managementul medical al stenozei aterosclerotice de arteră renală trebuie să includă modificări ale stilului de viață și tratamentul dislipidemiei (Fig. 155-1). Intervenția chirurgicală (revascularizarea) trebuie luată în considerare în următoarele cazuri: (1) reducerea progresivă, inexplicabilă a RFG în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale sistemice; (2) hipertensiune arterială slab controlată în pofida administrării mai multor agenți la doze maxime tolerate; (3) scăderea rapidă sau recurentă a RFG în asociere cu scăderea presiunii sistemice și/sau (4) episoade recurente, inexplicabile, de edem pulmonar acut. Trebuie reținut că pacienții trebuie reevaluați frecvent (la 3-6 luni) pentru progresia stenozei arterei renale și apariția unei indicații pentru revascularizare (Fig. 155-1).

Optarea pentru un tratament medical depinde de tipul de leziune (aterosclerotică versus fibromusculară), localizarea leziunii (ostial versus nonostial),



**FIGURA 155-1** Managementul pacienților cu stenoza arterei renale și/sau nefropatie ischemică. ECA, enzima de conversie a angiotensinei; RFG, rata de filtrare glomerulară; PTR, angioplastie transluminală renală percutanată; SAR, stenoza arterei renale. [După Textor S. C.: *Renovascular hypertension and ischemic nephropathy*, în Brenner B. M. (ed.). *The Kidney*, ed. a 8-a, Philadelphia, Bunders, 2008.]

experiența chirurgicală și/sau intervenție orală și prezența altor comorbidități localizate (anevrism aortic sau boală aortoiliacă gravă). Astfel de leziuni fibromusculare, localizate în mod tipic la distanță de ostiul arterei renale, pot fi tratate în general prin angioplastie percutanată; leziunile aterosclerotice ostiale necesită instalarea de stent. Tratamentul chirurgical este recomandat pentru



pacienții care necesită intervenție chirurgicală pe aortă, dar este mai adecvat pentru cei cu boală bilaterală gravă. Reamintim că evaluarea este absolut necesară pentru a urmări răspunsul la intervenție și, dacă este necesar, pentru investigații pentru restenozare (Fig. 155-1).

Pacienții care răspund la vascularizație au de obicei o reducere a tensiunii arteriale sistolice cu 25-30 mmHg, în primele 48 de ore după procedură. Dintre cei cu disfuncție renală, doar aproximativ 25% vor prezenta o ameliorare a funcției renale, 25% vor avea o deteriorare a funcției renale, iar la restul de 50% funcția renală este stabilă. În cazul rinichilor mici (< 8 cm la ecografie), este mult mai puțin probabil să răspundă favorabil la revascularizare.

### SCLERODERMIA

Afectarea rinichilor în sclerodermie este frecventă, aproximativ 50% dintre pacienții cu sclerodermie prezentând lezare renală. Criza renală din sclerodermie se caracterizează prin insuficiență renală oligurică instalată brusc și hipertensiune arterială severă din cauza ocluziei vaselor mici la un pacient anterior stabil. Controlul agresiv al tensiunii arteriale cu inhibitori ECA și dializă, dacă este necesară, îmbunătățește supraviețuirea și pot restabili funcția renală.

### NEFROSCLEROZA ARTERIOLARĂ

Hipertensiunea arterială persistentă produce arterioscleroza arteriolelor renale și pierderea funcției renale (nefroscleroză). Nefroscleroza „benignă” se asociază cu pierderea masei renale corticale, îngroșarea peretelui arteriolelor aferente și afectarea ușoară până la moderată a funcției renale. De asemenea, biopsia renală evidențiază glomeruloscleroza și nefrita interstițială; proteinuria moderată este prezentă (< 1 g/zi). Nefroscleroza malignă se caracterizează prin creșterea accelerată a tensiunii arteriale și caracteristici clinice de hipertensiune arterială malignă, inclusiv insuficiență renală (Cap. 126); se întâlnește în asociere cu consumul de cocaină, care crește de asemenea riscul de progresie a lezării renale la pacienții cu nefroscleroză arteriolară „benignă”.

Controlul energic al tensiunii arteriale poate de obicei, dar nu întotdeauna, să stopeze sau să inverseze deteriorarea funcției renale. Unii pacienți pot avea o revenire a funcției renale aproape de normal. Factorii de risc pentru leziunea renală progresivă includ un istoric de hipertensiune arterială cronică gravă; cu toate acestea, americanii de origine africană au un risc particular crescut de leziune renală progresivă (Cap. 152). The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) a stabilit superioritatea inhibitorilor ECA față de beta-blocante sau blocantele canalelor de calciu în ceea ce privește progresia bolii renale.

### MICROANGIOPATIILE TROMBOTICE

Microangiopatiile trombotice (MAT) se împart clasic în două sindroame: purpura trombocitopenică trombotică (PTT) și sindromul hemolitic-uremic (SHU). MAT sunt caracterizate în general prin prezența leziunii renale acute, a anemiei hemolitice microangiopatie, a trombocitopeniei și a disfuncției neurologice. Pacienții cu PTT pot prezenta pentada clasică: anemie hemolitică microangiopatică, febră, trombocitopenie, semne și simptome neurologice, ca și disfuncție renală. Simptomele extrarenale sunt mai puțin proeminente sau comune, dar nu neîntâlnite, în SHU postdiareic.

**TABELUL 155-2 CAUZELE MICROANGIOPATIEI TROMBOTICE****Genetice**

PTT: deficiența de ADAMTS 13 (protează vWF)

SHU: deficiența de proteine reglatoare ale complementului: factorul H, factorul I al complementului, factorul H legat de proteina 1 (CHFR 1, CHFR 3, CHFR 5), proteina cofactor de membrană)

**Idiopatice**

PTT: anticorpi anti-ADAMTS 13 (protează vWF) dobândiți

SHU: anticorpi dobândiți antifactor H al complementului, în special la pacienții cu deficiențe genetice ale acestuia și ale altor proteine reglatoare ale complementului.

**Infecțioase**

Bacteriene: *Escherichia Coli* 0157: H7 și alte tulpini, *Shigella*, *Salmonella*, *Camphylobacter* etc.

Virale. HIV, CMV, EBV etc.

**Legate de medicamente**

Inhibitori de calcineurină: tacrolimus și ciclosporină

Agenți antiplachetari: ticlopidină, clopidogrel

Chinine

Chimioterapice: mitomicina C, gemcitabin, cisplatin

Anticorpi monoclonali OKT 3

Inhibitori ai angiotensinei/VEGF: bevacizumab, sunitinib, sorafenib

**Autoimune**

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici

LES, vasculite

**Diverse**

Post-transplant de măduvă hematogenă

Neoplazii diseminate

Sarcină

**Abrevieri:** CMV, citomegalovirus; EBV, virusul Epstein-Barr; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; PTT, purpura trombocitopenică; SHU, sindromul hemolitic-uremic; VEGF, factorul vascular de creștere endotelială; vWF, factorul von Willebrand.

Cauzele majore ale MAT sunt enumerate în **Tabelul 155-2**; calea patogenică comună este leziunea endotelială. În PTT idiopatică și familială, pacienții prezintă o deficiență marcată a proteazei ADAMTS 13, care determină acumularea de particule polimerice foarte mari, neprocesate ale factorului von Willebrand (cWF), agregare plachetară și MAT. În contrast, SHU postdiareic se asociază cu prezența unei toxine bacteriene (toxina Shiga sau verotoxina) care determină leziune endotelială; copiii și vârstnicii sunt în mod special susceptibili. Pacienții cu SHU atipic sau nondiareic pot prezenta, la rândul lor, deficiențe ereditare sau



dobândite ale proteinelor reglatoare asociate membranei din calea alternativă a complementului, sporind sensibilitatea endotelială la complement.

Examele de laborator arată de obicei anemie hemolitică microangiopatică, deși, în unele cazuri, aceasta poate lipsi (de exemplu, sindromul anticorpilor antifosfolipidici). Numărul de reticulocite este crescut, ca și indicele de distribuție eritocitară. Hemoliza crește nivelul LDH și scade nivelul hepatoglobinei circulante, cu un test Coombs negativ. Examinarea frotiului periferic este esențială deoarece prezența schistocitelor stabilește diagnosticul. Testele diagnostice specifice – de exemplu, testarea pentru HIV, pentru anticorpi antifosfolipidici – sunt utile pentru diagnosticul diferențial. Măsurarea activității proteazei vWF promite a avea o utilitate considerabilă diagnostică și terapeutică; totuși, în acest moment, nu este în mod curent disponibilă pentru a putea fi utilizată de rutină. Biopsia renală evidențiază, în mod clasic, prezența de trombi fibrinoși și/sau vWF-pozitivi în arteriole și glomeruli, leziune endotelială și lărgirea spațiului subendotelial ce determină aspectul de „dublu contur” al capilarelor glomerulare.

Tratamentul MAT depinde de patogeneza subiacentă. PTT idiopatică este determinată de prezența inhibitorilor anticorpilor circulanți ai ADAMTS 13 și de aceea răspunde la plasmafereză, combinația de plasmafereză (îndepărtarea anticorpilor) și perfuzia de plasmă proaspătă înghețată (repleția cu protează nativă ADAMTS 13/vWF). Pacienții cu SHU atipic din cauza deficienței proteinelor reglatorii ale complementului răspund la tratamentul cu eculizumba, un anticorp monoclonal la  $C_5$  care previne producția de componente ale complementului terminal  $C_{5b}$  și complex membranal de atac  $C5b-9$ .

### TOXEMIA GRAVIDICĂ

Preeclampsia se caracterizează prin hipertensiune arterială, proteinurie, edem, coagulopatie de consum, retenție de sodiu, hiperuricemie și hiperreflexie; în eclampsie apar convulsiile. Tumefierea și/sau ischemia glomerulară determină insuficiența renală. Pot apărea anomalii de coagulare și leziunea acută renală. Tratamentul constă în repaus la pat, sedare, controlul manifestărilor neurologice cu sulfat de magneziu, controlul hipertensiunii arteriale cu vasodilatatoare și alți agenți antihipertensivi care sunt siguri pentru administrare în sarcină și declanșarea sarcinii.

### VASCULITELE

Complicațiile renale sunt frecvente și severe în: poliartrita nodoasă, angeita de hipersensibilizare, granulomatoza cu poliangită (Wegener) și alte forme de vasculită (Cap. 170). Tratamentul se adresează afecțiunii subiacente.

### NEFROPATIA DIN SICLEMIE

Mediul hiperton și relativ hipoxic al medulei renale asociat cu fluxul sanguin lent din vasa recta favorizează siclizarea hematiilor. Complicațiile pot fi necroza papilară, infarctele corticale, defectele funcționale tubulare (diabetul insipid nefrogen), glomerulopatia, sindromul nefrotic și, rareori, insuficiența renală în stadiu terminal.

Pentru mai multe informații, vezi Textor S. C., Leung N.: Vascular injury to the Kidney, cap. 286, p. 2375, în HPIM-18.

## Nefrolitiaza

Nefrolitiaza este o afecțiune comună, afectând aproximativ 1% din populație, și recurentă la peste 50% dintre pacienți. Formarea calculilor se declanșează când urina devine suprasaturată cu componente insolubile din cauza: (1) volumului urinar scăzut, (2) a excreției excesive sau insuficiente a anumitor compuși sau (3) a altor factori (de exemplu, pH-ul urinar) care scad solubilitatea. Aproximativ 75% dintre calculii renali conțin calciu (majoritatea oxalat de calciu; de asemenea, fosfat de Ca sau micști), 15% sunt struviți (magneziu-amoniu-fosfat), 5% conțin acid uric și 1% cistină, reflectând tulburările metabolice în urma cărora apar aceștia.

## SEMNE ȘI SIMPTOME

Un calcul în pelvisul renal poate fi asimptomatic sau poate produce doar hematurie; dacă migrează, poate apărea obstrucție în orice zonă a sistemului colector. Obstrucția legată de deplasarea calculului determină durere intensă, adesea cu iradiere în zona inghinală, uneori însoțită de simptome viscereale severe (greață, vărsături, diaforeză, amețeli), hematurie, piurie, infecții de tract urinar (ITU) și, rareori, hidronefroza. Din contră, calculii coraliformi, asociați cu ITU produse de microorganisme urolitice (*Proteus*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Morganella* etc.), pot fi complet asimptomatici, pacientul prezentând scăderea funcției renale.

## COMPOZIȚIA CALCULILOR

Majoritatea calculilor sunt compuși din oxalat de Ca, fiind asociați cu hiper calciurie și/sau hiperoxalurie. Hiper calciuria poate fi asociată cu o dietă foarte bogată în Na, tratament cu diuretice de ansă, acidoză tubulară renală distală (tipul I) (ATR), sarcoidoză, sindrom Cushing, exces de aldosteron sau boli asociate cu hiper calcemia (de exemplu, hiperparatiroidism primar, excesul de vitamina D, sindromul de lapte-alcalin) sau poate fi idiopatică.

Hiper oxaluria poate apărea în sindroamele de reabsorbție intestinală, în special ileală (de exemplu, boala inflamatorie a intestinului, pancreatita), din cauza reducerii secreției intestinale de oxalat și/sau a legării Ca intestinal de către acizii grași în lumenul intestinal, cu creșterea absorbției de oxalat liber și a hiper oxaluriei. Calculii cu oxalat de Ca se pot forma și din cauza (1) unei deficiențe a citratului urinar, care este un inhibitor al formării de calculi, hiposecretat în cazul acidozei metabolice, ori (2) a hiperuricozuriei (vezi în continuare). Calculii din fosfat de Ca sunt mult mai rari și au tendința să apară în cazul unui pH urinar extrem de crescut (7-8), de obicei în asociere cu ATR distală parțială sau completă.

Calculii de struvit se formează în sistemul colector în prezența unei infecții cu bacterii producătoare de urează. Struvitul este cel mai comun component al calculilor coraliformi. Factorii de risc includ: ITU anterioare, alte tipuri de nefrolitiază, cateterie urinară, vezică neurogenă (de exemplu, în diabet zaharat sau scleroză multiplă) și intervenții instrumentale la nivelul tractului urinar.

Calculii care conțin acid uric apar când urina este saturată cu acid uric în prezența unei urine cu pH acid; de obicei, pacienții prezintă un sindrom



metabolic și rezistență la insulină, adesea cu gută, asociat cu un defect relativ al amoniogenezei și un pH urinar  $< 5,4$  (frecvent, chiar  $< 5,0$ ). Pacienții cu afecțiuni mieloproliferative și alte cauze de hiperuricemie și hiperuricozurie secundare determinate de creșterea biosintezei purinelor și/sau a producției de urat cu risc crescut de nefrolitiază dacă scade volumul urinar. Hiperuricozuria în absența hiperuricemiei poate fi observată în asociere cu anumite medicamente (de exemplu, probenecid, salicilați în doze mari).

Calculii de cistină se formează ca rezultat al unui defect ereditar rar al transportului intestinal și renal al câtorva aminoacizi dibazici; hiperexcreția de cistină (disulfid de ciesteină), care este relativ insolubilă, duce la nefrolitiază. Calculii apar în copilărie și sunt o cauză rară de calculi coraliformi; rareori determină boală renală în stadiu final. Cel mai probabil, calculii de cistină se formează în urina cu pH acid.

## EVALUARE

Deși unii specialiști susțin efectuarea unei evaluări complete după primul episod de nefrolitiază, alții susțin amânarea evaluării până când apar dovezi de recidivă sau în cazul în care nu se descoperă o cauză evidentă (de exemplu, aport scăzut de lichide în perioadele caniculare cu deshidratare evidentă). În **tabelul 156-1** este redată evaluarea necesară pentru un pacient în ambulator cu nefrolitiază necomplicată. Ocazional, calculul poate fi recuperat și analizat din punct de vedere al conținutului, obținându-se indicii importante pentru patogeneză și tratament. De exemplu, predominanța fosfatului de Ca sugerează o ATR distală sau hiperparatiroidism subiacent.

## TRATAMENT

### Nefrolitiază

Tratamentul nefrolitiază este adesea empiric, bazându-se pe frecvență (calculii cu oxalat de Ca sunt cei mai frecvenți), istoricul clinic și/sau evaluarea metabolică. Creșterea aportului de fluide la cel puțin 2,5-3 L/zi este probabil singura intervenție eficientă, indiferent de tipul de calcul. Recomandările conservatoare pentru pacienții cu litiază calcică (dietă cu

**TABELUL 156-1** EVALUAREA ÎN AMBULATOR A UNUI PACIENT CU NEFROLITIAZĂ

1. Istoricul aportului dietetic și de lichide.
2. Anamneză și examinare fizică atentă, concentrându-se pe bolile sistemice.
3. CT helicoidală fără substanță de contrast, cu secțiune CT de 5 mm.
4. Urocultură de rutină, prezența cristalelor, a hematuriei; măsurarea pH-ului urinar.
5. Biochimia sângelui: uree, Cr, acid uric, calciu, fosfat, clor, bicarbonat, PTH.
6. Examinarea urinei colectate (cel puțin o zi în timpul săptămânii, o zi în weekend): Cr, Na, K, uree, acid uric, calciu, fosfat, oxalat, citrat, pH.

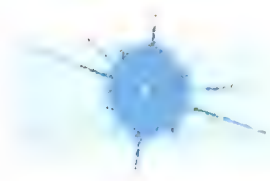
**Abrevieri:** Cr, creatinină; PTH, hormonul paratiroid; UA, urinalysis.

**TABELUL 156-2 TRATAMENTE SPECIFICE PENTRU NEFROLITIAZĂ**

Tip de calcul	Modificări ale dietei	Altele
Oxalat de calciu	Creșterea aportului de lichide	Suplimentare cu citrat (săruri de calciu sau potasiu > sodiu)
	Aport moderat de sodiu	
	Aport moderat de oxalați	Colestiramină sau alte tratamente pentru malabsorbția grăsimilor
	Aport moderat de proteine	
Fosfat de calciu	Aport moderat de grăsimi	Diuretice tiazidice pentru hipercalciurie
		Alopurinol pentru hiperuricozurie
	Creșterea aportului de lichide	Diuretice tiazidice în caz de hipercalciurie
	Aport moderat de sodiu	Tratamentul hiperparatiroidismului (dacă este prezent)
Struvit		Baze pentru acidoza tubulară renală distală
	Creșterea aportului de lichide; la fel ca la oxalatul de calciu, dacă există focare de oxalat de calciu	Meteramină și vitamina C sau terapie antibiotică supresivă zilnică (de exemplu trimetoprim-sulfametoxazol)
Acid uric	Creșterea aportului de fluide	Alopurinol
	Aport dietetic moderat de proteine	Terapie de alcalinizare (citrat de K <sup>+</sup> ) pentru a crește pH-ul urinar la 6,0-6,5
Cistină	Creșterea aportului de fluide	Terapie de alcalinizare
		Penicilinamină

**Notă:** excreția de sodiu se corelează cu cea de calciu.

conținut scăzut de sare și grăsimi, și moderat de proteine) sunt considerate a fi sănătoase în general și, prin urmare, indicate la cei la care nu au apărut complicații. Spre deosebire de ceea ce se credea în trecut, aportul de calciu din dietă nu contribuie la creșterea riscului de formare a calculilor; mai curând, calciul din dietă poate ajuta la reducerea absorbției oxalatului și, deci, a riscului de apariție a calculilor. În **Tabelul 156-2** sunt descrise tratamentele pentru fiecare tip de calcul pentru pacienții cu nefrolitiază complexă sau recidivantă.



Pentru mai multe informații, vezi Asplin J. R., Coe F. L., Favus M. J.: Nephrolithiasis, cap. 287, p. 2382, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 157

## Obstrucția tractului urinar

Obstrucția tractului urinar, o cauză potențial reversibilă de insuficiență renală (IR), trebuie luată în considerare în toate cazurile de IR acută sau cronică cu debut brusc. Consecințele depind de durata, severitatea și tipul obstrucției (uni- sau bilateral). Obstrucția tractului urinar poate apărea la orice nivel, de la tubulii colectori până la uretră. Este mai frecventă la femei (tumori pelviene), la bărbații vârstnici (afectarea prostatei), la pacienți cu diabet zaharat (necroză papilară), pacienți cu boli neurologice (leziuni ale măduvei spinării sau scleroză multiplă, cu vezică neurogenă), limfadenopatie retroperineală, fibroză, reflux vezicouretral, nefrolitiază sau alte cauze de retenție urinară (de exemplu, medicamente anticolinergice).

## MANIFESTĂRI CLINICE

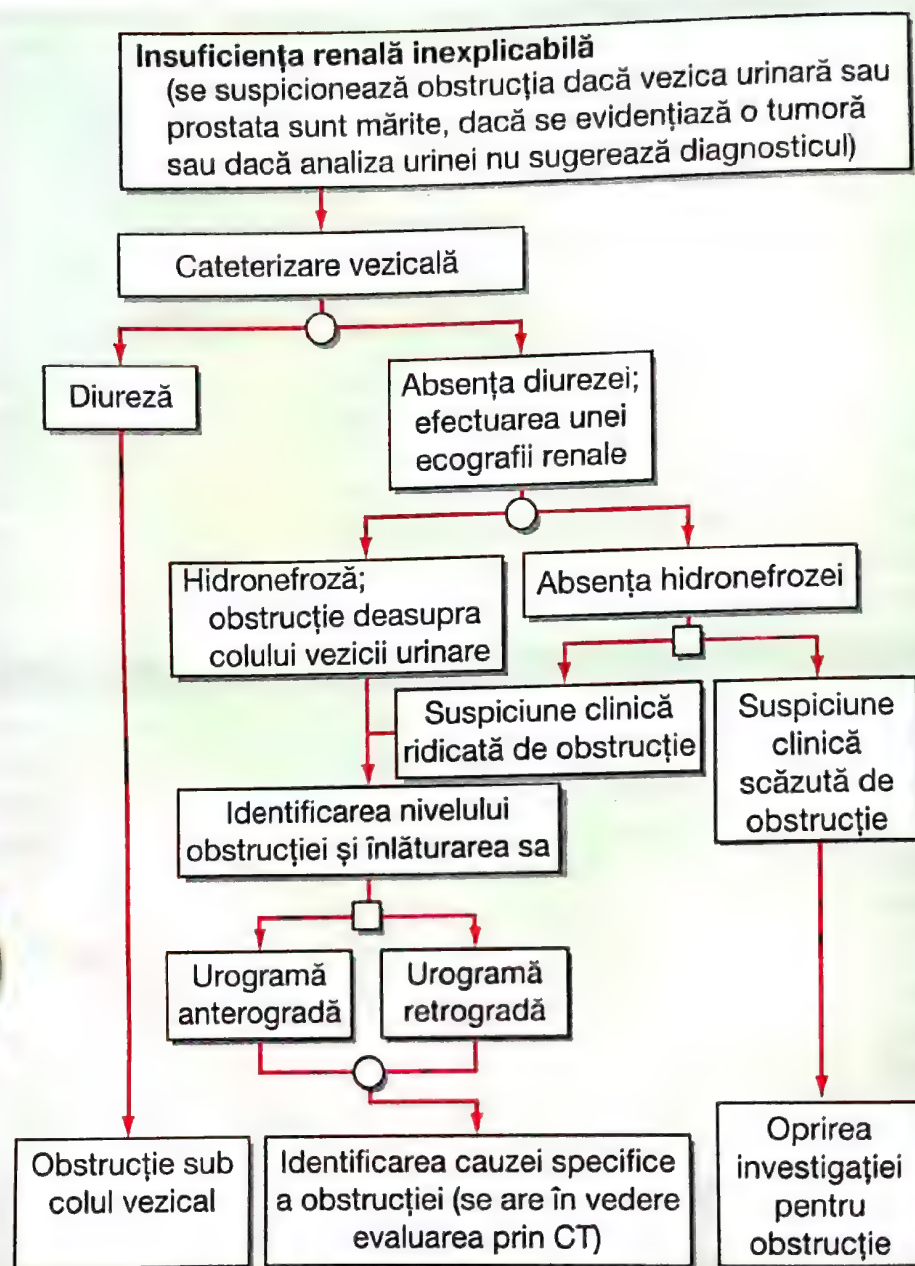
Durerea poate apărea în anumite cazuri (obstrucție cauzată de calculi), dar nu este obligatorie. La bărbați, există de obicei un istoric de prostatism. Examinarea fizică poate evidenția o vezică mărită la percuția peretelui abdominal inferior; ecografia („scanarea vezicii urinare”) poate fi utilă în evaluarea volumului urinar post-golire. Alte caracteristici depind de „scenariul” clinic. Hipertrofia de prostată poate fi determinată prin tușeu rectal. Examinarea bimanuală la femei poate evidenția o masă pelviană sau rectală. Evaluarea pacienților cu IR și suspiciune de obstrucție a tractului urinar este redată în Fig. 157-1. Studiile de laborator pot arăta creșterea marcată a ureei și a creatininei sangvine; dacă obstrucția este mai veche, pot apărea modificări de boală tubulointerstițială (de exemplu, hiperkaliemie, acidoză metabolică fără deficit anionic, hipernatremie ușoară). Analiza urinei este cel mai adesea benignă sau cu un număr mic de celule; proteinuria accentuată este rară. Calculii care produc obstrucție pot fi vizualizați pe o radiografie abdominală sau CT helicoidală fără substanță de contrast, cu secțiune de 5 mm.

Ecografia se utilizează pentru a evalua gradul de hidronefroză și integritatea parenchimului renal; CT sau urografia i.v. pot fi necesare pentru a localiza nivelul obstrucției. Frecvent apare dilatație caliceală; aceasta poate fi însă absentă în obstrucția hiperacută, prinderea tractului urinar superior într-o tumoră sau fibroză retroperitoneală sau în cazul unui calcul coraliform. Examinarea imagistică în fibroza retroperitoneală cu periaortită asociată evidențiază de obicei o masă confluentă, periaortică, ce prinde partea anterioară și pe cea laterală ale aortei. Dimensiunile rinichilor indică durata obstrucției. Trebuie notat că obstrucția unilaterală poate fi prelungită și severă (ducând în final la pierderea funcției renale în rinichiul obstrucționat), fără niciun indiciu de anomalie la examenul fizic sau la analizele de laborator.

## TRATAMENT

## Obstrucția de tract urinar

Tratamentul IR acute asociate obstrucției de tract urinar este dictat de (1) nivelul obstrucției (tract superior versus tract inferior) și (2) acuitatea obstrucției și a consecințelor clinice, inclusiv disfuncția renală și infecția.



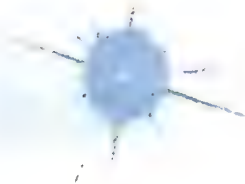
**FIGURA 157-1** Abordarea diagnosticului obstrucției de tract urinar în insuficiența renală inexplicabilă. Cercurile reprezintă proceduri de diagnostic și pătratele indică deciziile clinice bazate pe datele disponibile.

Cauzele benigne ale obstrucției de tract urinar, inclusiv obstrucția orificiului vezical și nefrolitiaza, trebuie eliminate din cauza tratamentului conservator, incluzând plasarea unui cateter Foley și administrarea de fluide i.v., care de obicei ameliorează obstrucția în majoritatea cazurilor.

La pacienții în stare gravă, obstrucția uretrală din cauza unei tumori se tratează cel mai eficient prin plasarea unui stent uretral în timpul cistoscopiei. În caz contrar, este necesară plasarea unor tuburi de nefrostomie cu drenaj extern. De asemenea, este necesar tratament antibiotic dacă sunt semne de pielonefrită sau urosepsis. Pe lângă stentul uretral, pacienții cu fibroză retroperitoneală idiopatică primesc imunosupresive (prednison, micofenolat mofetil și/sau tamoxifen).



Statusul hidro-electrolitic trebuie monitorizat cu atenție după rezolvarea obstrucției. Poate exista o natriureză/diureză fiziologică legată de supraîncărcarea lichidiană. Cu toate acestea, poate exista o natriureză/diureză „inadecvată” legată de (1) un nivel crescut al ureei, care determină o diureză osmotică și (2) diabet insipid nefrogen dobândit. Poate apărea hipernatremia, uneori foarte concentrată.



Pentru mai multe informații, vezi Seifter J. L.: Urinary Tract Obstruction, cap. 289, p. 2396. în HPIM-18.

## CAPITOLUL 158

Ulcerul peptic și  
afecțiuni conexe

## ULCERUL GASTRODUODENAL (UGD)

UGD se localizează cel mai frecvent în bulbul duodenal (ulcerul duodenal, UD) și în stomac (ulcerul gastric, UG). De asemenea, se poate localiza la nivelul esofagului, al canalului piloric, al flexurii duodenale, al jejunului sau al diverticulului Meckel. UGD apare când factorii „agresivi” (acidul gastric, pepsina) depășesc factorii „defensivi” implicați în rezistența mucoasei (mucusul gastric, bicarbonatul, microcirculația, prostaglandinele, „bariera” mucoasă) sau în urma infecției cu *Helicobacter pylori*.

## ■ CAUZE ȘI FACTORI DE RISC

## Noțiuni generale

*H. pylori* este un microorganism producător de urează care colonizează mucoasa gastrică antrală la aproape 100% dintre persoanele care suferă de UD și la 80% dintre cele care suferă de UG. De asemenea, poate fi găsit și la persoanele sănătoase (prevalența crește cu vârsta), precum și la cei cu stare economică precară. *H. pylori* este invariabil asociat cu dovezi histologice de gastrită cronică activă, care, în timp, poate duce la gastrită atrofică sau cancer gastric. O altă cauză majoră de UGD (în afara *H. pylori*) este reprezentată de medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Mai puțin de 1% dintre UGD sunt cauzate de gastrinom (sindromul Zollinger-Ellison). Alți factori de risc sunt: ereditatea (număr crescut de celule parietale?), fumatul, hipercalcemia, mastocitoza, grupa sangvină 0 (antigenele pot lega *H. pylori*). Nedovedite științifice: stresul, cafeaua, alcoolul.

## Ulcerul duodenal

Hipersecreția ușoară de acid gastric este rezultatul (1) creșterii eliberării de gastrină, probabil din cauza (a) stimulării celulelor G antrale de către citokinele eliberate din celulele inflamatorii și (b) a diminuării producției de somatostatina de către celulele D, ambele fiind determinate de infecția cu *H. pylori*; și (2) un răspuns acid exagerat la gastrină din cauza creșterii masei celulare parietale. Aceste modificări dispar rapid după eradicarea *H. pylori*. Totuși, la unii pacienți, un nivel ușor crescut al acidității gastrice ca răspuns la gastrina exogenă poate să persiste mult timp după eradicarea *H. pylori*, sugerând că hipersecreția acidă gastrică poate fi, cel puțin parțial, determinate genetic. *H. pylori* poate determina, de asemenea, creșterea nivelului de pepsinogen seric. Apărarea mucoasei duodenale este compromisă de efectele toxice ale infecției cu *H. pylori* pe zonele de metaplazie gastrică ce apar în urma hipersecreției acide gastrice sau a golirii gastrice rapide. Alți factori de risc sunt: glucocorticoizii, AINS, insuficiența renală cronică, transplantul renal, ciroza, boala pulmonară cronică.



## Ulcerul gastric

Și în cazul UG, *H. pylori* reprezintă principala cauză. Rata secretorie acidă gastrică este de obicei normală sau redusă, reflectând vârsta timpurie a infecției cu *H. pylori* față de pacienții cu UD. Gastrita cauzată de refluxul conținutului duodenal (inclusiv bilă) poate juca un rol în apariția UG. Utilizarea cronică de salicilați sau AINS produce 15-30% dintre UG și un risc crescut de sângerare sau perforație.

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

### Ulcerul duodenal

În UD este caracteristică durerea epigastrică cu caracter de arsură care apare la 1,5-3 ore după mese, adeseori nocturnă, ameliorată de ingestia de alimente.

### Ulcerul gastric

Durerea epigastrică cu caracter de arsură se accentuează la ingestia de alimente sau nu este influențată de acestea; alte manifestări sunt: anorexia, aversiunea față de alimente, scăderea în greutate (40% dintre cazuri). Există variații individuale mari. Simptome similare pot apărea la unele persoane fără ulcer peptic demonstrat („dispepsie neulceroasă”); răspunde slab la tratamentul standard.

## ■ COMPLICAȚII

Complicațiile sunt: hemoragie, stenoză, perforație (care cauzează pancreatită acută), perforație, malignizare sau ulcer greu vindecabil.

## ■ DIAGNOSTIC

### Ulcerul duodenal

Diagnosticul se bazează pe endoscopia superioară sau radiografia GI superioară baritată.

### Ulcerul gastric

Endoscopia superioară este de preferat pentru a exclude posibilitatea existenței unui cancer gastric (citologie prin periaj,  $\geq 6$  biopsii de la nivelul marginii interne a ulcerului). Manifestările care sugerează malignitatea sunt: ulcer cuprins într-o formațiune, prezența plicilor gastrice care nu radiază de la marginea ulcerului, ulcer gastric mare ( $> 2,5-3$  cm).

## ■ IDENTIFICAREA *H. PYLORI*

Identificarea *H. pylori* se face prin: detectarea anticorpilor în ser (este ieftin și de preferat când examenul endoscopic nu este necesar); testul rapid la urează cu fragmente biopsiate din mucoasa antrală (când este necesară endoscopia). Testul respirator cu uree este utilizat pentru a confirma eradicarea *H. pylori*, dacă este necesar. Testul antigenului fecal este sensibil, specific și ieftin (Tabelul 158-1).

## TRATAMENT

### Boala peptică ulceroasă

**MEDICAL** Obiectivele tratamentului sunt: ameliorarea durerii, vindecare, prevenirea complicațiilor și a recăderilor. În cazul UG, excluderea malignității (se urmărește endoscopic până la vindecare). Restricțiile de alimentație nu mai sunt necesare datorită medicamentelor moderne; se întrerupe administrarea de AINS; fumatul poate întârzia vindecarea și, de aceea, trebuie oprit. Eradicare lui *H. pylori* reduce mult riscul de recădere și este recomandată în toate UD și UG asociate cu infecția cu *H. pylori* (Tabelul 158-2). Supresia acidă este în general inclusă în tratament. Rata de reinfecție este  $< 1\%$ /an. Medicamentele standard (antagoniștii receptorilor  $H_2$ , sucralfatul,

**TABELUL 158-1 TESTE PENTRU DETECTAREA *H. PYLORI***

Test	Sensibilitate/ specificitate, %	Observații
<b>Invaziv (necesită endoscopie/biopsie)</b>		
Testul rapid la urează	80-95/95-100	Simplu, fals negativ cu utilizarea recentă a IPP, antibiotice sau compuși cu bismut
Histologie	80-90/> 95	Necesită procesare și colorare; oferă informații histologice
Culturi	-/-	Necesită un timp mai îndelungat și costuri mai ridicate, depind de experiența celui ce efectuează testul; permit determinarea sensibilității la antibiotice
<b>Neinvaziv</b>		
Serologie	>80/> 90	Nu este costisitor, nu este util pentru urmărirea în primele stadii
Testul inspira-tor la uree	>90/> 90	Simplu, rapid; este util pentru urmărirea în primele stadii; rezultate fals negative din cauza terapiei moderne (vezi testul rapid la urează); expunere la doze mici de radiații în cazul testului cu C <sup>14</sup>
Antigen fecal	>90/> 90	Simplu, ieftin; este promițător

**Abreviere:** IPP, inhibitori ai pompei protonice.

antiacidele) produc vindecarea a 80-90% dintre UD și a 60% dintre UG în 6 săptămâni; vindecarea este mai rapidă în cazul omeprazolului (20 mg/zi).

**CHIRURGICAL** Este utilizat în cazul complicațiilor (hemoragie recurentă sau persistentă, obstrucție, perforație) sau, mai rar, în cazul ulcerului greu vindecabil (semn de utilizare mascată de AINS sau gastrinom). Pentru UD, vezi **Tabelul 158-3**. În cazul UG, se efectuează gastrectomie subtotală.

**COMPLICAȚIILE POSTOPERATORII** (1) Obstrucția ansei aferente (Billroth II), (2) gastropatia de reflux biliar, (3) sindromul dumping (golire gastrică rapidă cu disconfort abdominal + simptome vasomotorii postprandiale), (4) diaree postvagotomie, (5) bezoarul, (6) anemia (malabsorbție de fier, vitamina B12, acid folic), (7) malabsorbție globală (mixarea redusă a conținutului gastric, a sucurilor pancreatice și a bilei; supracolonizare bacteriană), (8) osteomalacia și osteoporoza (malabsorbția vitaminelor D și C), (9) carcinoma gastrică postgastrectomie.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Boala peptică ulceroasă

Abordarea optimă a pacientului cu boală peptică este controversată. Testarea serologică pentru *H. pylori* și tratamentul infecției, dacă există, pot fi eficiente din punct de vedere al costului. Alte opțiuni includ trialul terapiei antiacidă, endoscopie doar în caz de eșec al tratamentului sau endoscopie inițială în toate cazurile.



**TABELUL 158-2** MEDICAMENTE FOLOSITE PENTRU ERADICAREA INFECȚIEI CU *H. PYLORI*

Medicament	Doză
<b>Terapia triplă</b>	
1. Subsalicilat de bismut <i>plus</i>	2 tablete x 4/zi
metronidazol <i>plus</i>	250 mg x 4/zi
tetraciclină <sup>a</sup>	500 mg x 4/zi
2. Ranitidină citrat de bismut <i>plus</i>	400 mg x 2/zi
tetraciclină <i>plus</i>	500 mg x 2/zi
claritromicină sau metronidazol	500 mg x 2/zi
3. Omeprazol (lansaprazol) <i>plus</i>	20 mg x 2/zi (30 mg x 2/zi)
claritromicină <i>plus</i>	250 mg sau 500 mg x 2/zi
metronidazol <sup>b</sup> sau	500 mg x 2/zi
amoxicilină <sup>c</sup>	1 g x 2/zi
<b>Terapia cvadruplă</b>	
Omeprazol (lansoprazol)	20 mg/zi (30 mg/zi)
Subsalicilat de bismut	2 tablete x 4/zi
Metronidazol	250 mg x 4/zi
Tetraciclină	500 mg x 4/zi

<sup>a</sup> Alternativă: se utilizează Helidac.

<sup>b</sup> Alternativă: se utilizează Prevpac.

<sup>c</sup> Se utilizează fie metronidazol, fie amoxicilină, nu ambele.

## GASTROPATII

### ■ GASTROPATIA EROZIVĂ

Gastrita hemoragică și eroziunile gastrice multiple pot fi cauzate de aspirină și alte AINS (risc mai scăzut au medicamentele mai noi: nabumeton și etodolac, care nu inhibă prostaglandinele din mucoasa gastrică) sau de stresul sever (arsuri, sepsis, traumatisme, intervenții chirurgicale, șoc sau insuficiență respiratorie, renală sau hepatică). Pacientul poate fi asimptomatic sau poate prezenta disconfort epigastric, grețuri, hematemeză sau melenă. Diagnosticul se bazează pe endoscopia de tract gastrointestinal superior.

**TABELUL 158-3** TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ULCERULUI DUODENAL

Intervenție chirurgicală	Frecvența recurențelor	Frecvența complicațiilor
Vagotomie + antrectomie (Billroth I sau II) <sup>a</sup>	1%	Cea mai înaltă
Vagotomie + piloroplastie	10%	Medie
Vagotomia celulelor parietale (gastrică proximală, supraselectivă)	≥10%	Cea mai redusă

<sup>a</sup> Billroth I, gastroduodenostomie; Billroth II, gastrojejunostomie.

Îndepărtarea agentului cauzator și menținerea  $O_2$  și a volumului sanguin. Pentru prevenirea apariției ulcerului de stres la pacienții în stare critică: soluții antiacide administrate din oră în oră (de exemplu, Maalox 30 mL) sau cât este necesar și/sau administrarea intravenoasă a unui antagonist de receptor  $H_2$  (de exemplu, cimetidine 300 mg în bolus + 37,5-50 mg/h i.v.) pentru a menține pH-ul gastric > 4. Ca o alternativă, poate fi administrat sucralfat suspensie, 1 g per os la 6 ore; nu crește pH-ul gastric și de aceea este asociat cu un risc mai mic de pneumonie de aspirație (a antiacidelor). Pentru a supresa aciditatea gastrică, la pacienții în stare critică se poate administra pantoprazol i.v. Misoprostolul, 200  $\mu$ g p.o. de patru ori pe zi, sau supresia acidă puternică (de exemplu, famotidină, 40 mg p.o. de două ori pe zi) pot fi folosite împreună cu AINS în prevenirea UG indus de acestea.

## ■ GASTRITA CRONICĂ

Infiltratul celular inflamator constă în principal din limfocite și plasmocite, cu număr mic de neutrofile. În stadiul inițial, modificările inflamatorii sunt limitate la lamina propria (*gastrita superficială*). Când boala progresează și apare distrucția glandelor, vorbim de *gastrita atrofică*. Stadiul final al gastritei cronice este *atrofia gastrică* în care mucoasa devine subțire și infiltratul inflamator foarte redus. Gastrita cronică poate fi clasificată în funcție de distribuția în mucoasa gastrică.

### Gastrita tip A

Gastrita tip A este localizată predominant la nivelul corpului gastric și este forma cea mai rară de gastrită cronică. Este frecventă la vârstnici; în general, asimptomatică; mecanismul autoimun se poate asocia cu aclorhidria, anemia pernicioasă și risc crescut de cancer gastric. Anticorpii anti-celule parietale sunt prezenți în peste 90% dintre cazuri.

### Gastrita tip B

Este o gastrită predominant antrală și cauzată de *H. pylori*. În general, este asimptomatică, dar poate fi prezent un sindrom dispeptic. Pot apărea: gastrită atrofică, atrofie gastrică, foliculi limfoizi gastrici și limfom gastric cu celule B. Apariția infecției cu *H. pylori* de timpuriu în viață, malnutriția sau secreția gastrică acidă scăzută se asociază cu gastrita atât a corpului, cât și a antrului și cu risc crescut de cancer gastric. Eradicarea *H. pylori* (Tabelul 158-2) nu se recomandă, exceptând cazul în care este prezent ulcerul peptic sau limfomul gastric derivate din țesutul limfoid asociat mucoasei (MALT).

## ■ ALTE TIPURI DE GASTROPATII

Gastropatia alcoolică (hemoragii submucoase), boala Ménétrier (gastropatia hipertrofică), gastrita eozinofilică, gastrita granulomatoasă, boala Crohn, sarcoidoza, infecțiile (tuberculoză, sifilis, infecții virale, infestații fungice și parazitare), pseudolinfomul, gastrita de iradiere, gastrita corozivă.

## SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON (GASTRINOMUL)

Acest diagnostic se ia în considerare în caz de boală ulceroasă severă, rezistentă la tratament, asociată cu ulcere localizate atipic sau cu diaree. De obicei, tumorile sunt localizate în pancreas sau în duoden (în submucoasă; de obicei,



**TABELUL 158-4 TESTE PENTRU DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL**

Boală	Gastrină à jeun	Răspuns gastrinic la	
		Secretină i.v.	Alimente
UD	N ( $\leq 150$ ng/L)	FM	Slab ↑
Sindrom Zollinger-Ellison	↑↑↑	↑↑↑	FM
Hiperplazia de celule antrale G (gastrină)	↑	↑, FM	↑↑↑

Abrevieri: UD, ulcer duodenal; N, normal; FM, fără modificări.

sunt mici), pot fi multiple și cresc lent. > 60% sunt maligne; 25% se asociază cu MEN1 – neoplazie endocrină multiplă de tip 1 (gastrinom, hiperparatiroidism, neoplasm de hipofiză), adeseori duodenală, multicentrică, cu probabilitate mai mică de metastazare hepatică față de gastrinomul pancreatic, dar cu metastaze frecvente în ganglionii limfatici locali.

## ■ DIAGNOSTIC

### Sugestiv

Debitul acid bazal > 15 mmol/oră; debit acid bazal/maximal > 60%; plici gastrice mari observate la endoscopie sau la examenul radiologic baritat.

### Confirmator

Gastrină serică > 1 000 ng/L sau creșterea nivelului gastrinei cu 200 ng/L după administrarea i.v. de secretină sau, dacă este necesar, creșterea cu 400 ng/L după calciu i.v. (Tabelul 158-4).

## ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

### Secreție gastrică acidă crescută

Sindrom Zollinger-Ellison, hiperplazia sau hiperfuncția celulelor G antrale (din cauza lui *H. pylori*?), insuficiență renală, rezecție masivă de intestin subțire, stenoză pilorică cronică.

### Secreție gastrică acidă normală sau scăzută

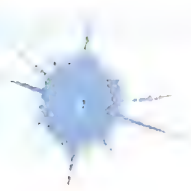
Anemie pernicioasă, gastrită cronică, cancer gastric, vagotomie, feocromocitom.

## TRATAMENT

### Sindromul Zollinger-Ellison

Medicamentul de elecție în perioada de stabilire a diagnosticului și la pacienții care nu au indicație chirurgicală este omeprazolul (sau lansoprazolul), administrat în doză inițială de 60 mg, într-o singură priză dimineata. Doza poate fi crescută pentru a menține o secreție gastrică acidă maximală < 10 mmol/h înainte de următoarea doză; poate fi posibil să se reducă doza odată cu ameliorarea simptomelor. Scintigrafia după injectarea intravenoasă de octreotid pare să fie testul cel mai sensibil pentru localizarea tumorilor primare și a metastazelor; poate fi efectuată și o ecografie endoscopică. Laparotomia exploratorie, cu rezecția tumorii primare și a metastazelor solitare, se efectuează când este posibil. La pacienții cu MEN 1, tumora este adeseori multifocală și nerezecabilă; tratați hiperparatiroidismul (hipergas

trinemia se poate ameliora). În cazul tumorilor nerezecabile, vagotomia celulelor parietale poate îmbunătăți controlul medicamentos al bolii ulceroase. Chimioterapia este utilizată în tumorile metastatice pentru controlul simptomelor (de exemplu, streptozocină, 5-fluorouracil, doxorubicină sau interferon  $\alpha$ ); rata de succes a chimioterapiei este de 40%. Medicamentele moderne eficiente în tumorile neuroendocrine pancreatice nu au fost evaluate încă.



Pentru mai multe informații, vezi Del Valle J.: Peptic Ulcer Disease and Related Disorders, cap. 293, p. 2438, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 159

### Boala inflamatorie intestinală

Boala inflamatorie intestinală (BII) reprezintă un grup de boli inflamatorii cronice de cauză necunoscută ale tractului GI. Vârful de incidență este între 15 și 30 de ani și între 60 și 80 de ani, dar poate debuta la orice vârstă. Caracteristicile epidemiologice sunt arătate în **Tabelul 159-1**. Patogeneza BII implică activarea celulelor imunitare de către un agent declanșator necunoscut (microorganism, aliment, bacterie sau antigen propriu?), ceea ce determină eliberarea de citokine și mediatori inflamatori. Componenta genetică este sugerată de creșterea riscului la rudele de gradul întâi ale pacienților cu BII, localizarea bolii Crohn (BC) și evoluția clinică. Asocierile raportate includ: HLA-DR2 la pacienții japonezi cu colită ulceroasă și o genă legată de BC, numită *CARD15*, pe cromozomul 16p. Mutațiile *CARD 15* sunt responsabile pentru 10% dintre cazurile de BC. Alți factori potențial patogeni sunt: anticorpii citoplasmatici antineutrofile din

**TABELUL 159-1** EPIDEMIOLOGIA BII

	Colita ulceroasă	Boala Crohn
Incidență (America de Nord): persoane/an	2,2-14,3/100 000	3,1-14,6/100 000
Vârsta la debut	15-30 și 60-80	15-30 și 60-80
Etnie	Evrei > albi ne-evrei > afro-americani > hispanici > asiatici	
Raport bărbați/femei	1:1	1,1-1,8:1
Fumat	Poate preveni boala	Poate agrava boala
Anticoncepționale orale	Nu cresc riscul	1,4
Apendicectomie	Oferă protecție	Nu oferă protecție
Gemeni monoziagoți	6% concordanță	58% concordanță
Gemeni dizigoți	0% concordanță	4% concordanță



ser (ANCA), prezenți la 70% dintre pacienții cu colită ulceroasă (și la 5-10% dintre pacienții cu BC) și anticorpii anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) la 60-70% dintre pacienții cu BC (și la 10-15% dintre pacienții cu colită ulceroasă și la 5% dintre persoanele sănătoase). În BC poate apărea angeita (vasculita) granulomatoasă. Episoadele acute pot fi precipitate de infecții, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), stres. Debutul colitei ulcerose se produce adeseori după stoparea fumatului.

### **COLITA ULCEROASĂ (CU)**

#### **ANATOMIE PATOLOGICĂ**

Reactive inflamatorie a mucoasei colonului; de obicei, este afectat și rectul, inflamația extinzându-se proximal într-o manieră continuă, dar pe distanță variabilă (fără zone de mucoasă normală); modificările histologice includ: lezare epitelială, inflamație, abcese ale criptelor, pierdere de celule caliciforme.

#### **MANIFESTĂRI CLINICE**

Manifestările clinice includ: diaree hemoragică, febră, durere abdominală, tenesme, scădere ponderală; majoritatea cazurilor sunt ușoare, limitate la rectosigmoid. Pacientul cu boală severă poate prezenta deshidratare, anemie, hipokaliemie, hipoalbuminemie.

#### **COMPLICAȚII**

Complicațiile sunt: megacolon toxic, perforația colonului; risc de cancer legat de extindere și de durata evoluției colitei; adeseori, precedat de sau coincidând cu displazia, care poate fi detectată prin biopsii colonoscopice de supraveghere.

#### **DIAGNOSTIC**

Diagnosticul se bazează pe: (1) sigmoidoscopie/colonoscopie, care evidențiază eritem al mucoasei, granularitate, friabilitate, exsudat, hemoragie, ulcerații, polipi inflamatori (pseudopolipi); (2) clisma baritată, cu dispariția haustrațiilor, neregularități ale mucoasei, ulcerații.

### **BOALA CROHN (BC)**

#### **ANATOMIE PATOLOGICĂ**

Afectează orice parte a tractului GI, de obicei ileonul terminal și/sau colonul; inflamație transmurală, perete intestinal îngroșat, ulcerații liniare, mucoasă nodulară cu aspect de „pietre de pavaj”; afectarea este discontinuă, diferitele segmente afectate fiind separate între ele prin „zone omise”; caracteristicile histologice includ: inflamație transmurală, granuloame (adeseori absente), fisuri și fistule.

#### **MANIFESTĂRI CLINICE**

Manifestările clinice sunt: febră, dureri abdominale, diaree (frecvent, fără sânge), stare de oboseală, scădere în greutate, întârzierea creșterii la copii, ileită acută greu de diferențiat de apendicita acută, fisuri anorectale, fistule și abcese. Evoluția clinică urmează trei direcții principale: (1) inflamație, (2) obstrucție și (3) fistulizare.

#### **COMPLICAȚII**

Complicațiile BC includ: obstrucție intestinală (edem versus fibroză), rareori megacolon toxic sau perforație, formarea de fistule în colon, vezica urinară, vagin, țesuturi moi, piele, adeseori cu formare de abcese, malabsorbția sărurilor biliare cu apariția calculilor biliari colesterolici și/sau a calculilor renali cu oxalate, malignizare, amiloidoză.

## ■ DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe sigmoidoscopie/colonoscopie, clismă baritată, examene radiologice seriate de tract GI superior și intestin subțire, evidențiind noduli mici și neregulați, rigiditate, ulceratii care pot fi profunde sau longitudinale, aspect de „piatră de pavaj”, arii de omisiune, stricturi, fistule. CT poate evidenția anse intestinale îngroșate, mate sau un abces.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

### ■ ENTEROCOLITA INFECȚIOASĂ

Diagnosticul diferențial se face cu infecția cu *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* (ileita acută), *Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli* serotipul O157:H7, *Neisseria gonorrhea*, *Lymphogranuloma venereum*, *Clostridium difficile* (colita pseudomembranoasă), tuberculoza, amebiaza, infecția cu cytomegalovirus, SIDA.

### ■ ALTE AFECȚIUNI

Colita ischemică, apendicita, diverticulita, enterocolita de iradiere, diareea indusă de sărurile biliare (resecție ileală), colita indusă de medicamente (de exemplu, AINS), leziuni colonice hemoragice (de exemplu, neoplasmul), sindromul de colon iritabil (fără sângerare), colita microscopică (limfocitică) sau colagenoasă (diaree apoasă cronică) – colonoscopie normală, dar biopsia arată inflamație epitelială superficială a colonului și, în colita colagenoasă, un strat gros de collagen subepitelial; răspunsul la aminosalicilați și glucocorticoizi este variabil.

## MANIFESTĂRI EXTRAINTESTINALE ALE CU ȘI BC

1. *Manifestări articulare*: artrită periferică – severitatea artritei se corelează cu activitatea bolii intestinale; spondilita anchilozantă și sacroileita (asociate cu HLA-B27) – nu sunt corelate cu activitatea bolii intestinale subiacente.
2. *Manifestări cutanate*: eritem nodos, ulcere aftoase, pyoderma gangrenosum, boală Crohn cutanată.
3. *Manifestări oculare*: conjunctivită, episclerită, irită, uveită.
4. *Manifestări hepatice*: ficat gras, „pericolangită” (colangită sclerozantă intra-hepatică), colangită sclerozantă primară, colangiocarcinom, hepatită cronică.
5. *Alte manifestări*: anemie hemolitică autoimună, flebită, embolie pulmonară (hipercoagulabilitate), calculi renali, boală metabolică osoasă.

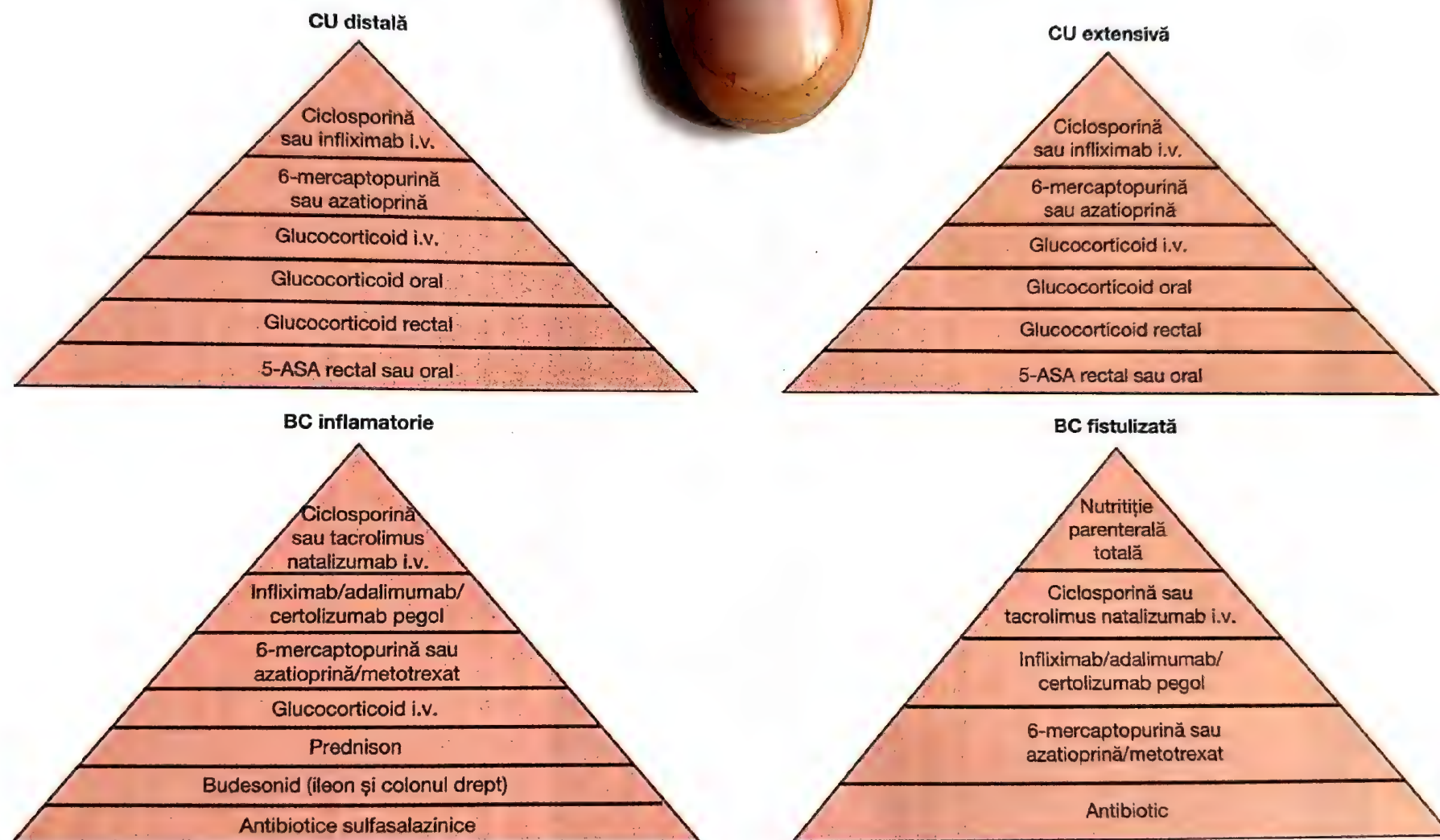
## TRATAMENT

### Boala inflamatorie intestinală (vezi Fig. 159-1)

**SUPORTIV** Antidiareice (difenoxilat și atropine, loperamid) în formele ușoare de boală; hidratare i.v. și transfuzii de sânge în formele severe; nutriție parenterală sau preparate enterale preambalate – eficiente ca terapie inițială în BC, deși riscul de recidivă este crescut când se reia alimentația pe cale orală; nu se înlocuiește terapia medicamentoasă; rol important în pregătirea preoperatorie a pacienților malnutriți; suport emoțional.

**SULFASALAZINA ȘI AMINOSALICILAȚII** Componentul activ al sulfasalazinei este acidul 5-aminosalicilic (5-ASA), care se leagă de transportorul sulfapiridină; se folosește în boala intestinală cu severitate ușoară până la medie (1-1,5 g p.o. x 4/zi); eficacitatea în menținerea remisiunii este demonstrată doar pentru CU (500 mg p.o. x 4/zi. Intoxicația este de obicei produsă





**FIGURA 159-1** Tratamentul medicamentos al BII. 5-ASA, acid 5-aminosalicilic; BC, boala Crohn; CU, colită ulcerosă.

de componentul sulfapiridinic: legată de doză – grețuri, vărsături, rareori anemie hemolitică – se pot ameliora prin scăderea dozei; idiosincrazică – febră, erupție, neutropenie, pancreatită, hepatită etc.; oligospermia. Aminosalicilații moderni sunt la fel de eficienți ca sulfasalazinele, dar au efecte adverse mai puține. Clisme care conțin 4 g de 5-ASA (mesalamină) pot fi folosite în CU distală. Supozitoarele care conțin 500 mg de 5-ASA pot fi utilizate în proctită.

**GLUCOCORTICOIZII** Se folosesc în formele severe și în BC ileală sau ileocolică. Prednison, 40-60 mg p.o./zi, apoi doza se scade treptat; hidrocortizon i.v., 100 mg x 3/zi sau echivalent, la pacienții spitalizați; hormonul adrenocorticotrop i.v. (120 U/zi) poate fi de preferat în prima criză de CU; clismă cu hidrocortizon în proctosigmoidită. Din cauza efectelor secundare numeroase, utilizarea pe termen lung a acestor medicamente este problematică.

**IMUNOSUPRESOARELE** Azatioprină, 6-mercaptopurină – 50 mg p.o./zi până la 2 sau 1,5 mg/kg/zi. Sunt utilizate în boala Crohn netratabilă sau cu fistule (pot fi necesare 2 până la 6 luni pentru a vedea eficacitatea). Toxicitate – imunosupresie, pancreatită, carcinogenitate? Nu se administrează în sarcină.

**METRONIDAZOL** Este eficient în BC colonică (500 mg p.o. x 2/zi) și BC perineală refractară la tratament (10-20 mg/kgcorp/zi p.o.). Toxicitate: neuropatie periferică, gust metalic, carcinogenitate? Nu se recomandă în sarcină. Alte antibiotice (de exemplu, ciprofloxacina 500 mg p.o. x 2/zi), pot fi eficiente în BC perianală și ileală terminală, iar antibioticele i.v. cu spectru larg de acțiune sunt indicate pentru colita fulminantă și abcese.

**ALTE MEDICAMENTE** Ciclosporina în doză de 4 mg/kg/zi i.v., 7-14 zile, în CU și în fistule Crohn refractare; experimental – tacrolimus, metotrexat, clorochină, untură de pește, nicotină etc. infliximab [anticorp monoclonal pentru factorul de necroză tumorală (TNF)] 5 mg/kg i.v. induce răspuns la 65% (complet în 33% dintre cazuri) dintre pacienții cu boală Crohn refractară la 5-ASA, glucocorticoizi și 6-mercaptopurină. În CU, 27-49% dintre pacienți răspund la tratament.

Adalimumab este versiunea umană a anticorpului anti-TNF, care este mult mai puțin probabil să producă neutralizarea anticorpilor. Versiunea pegilată a anticorpului anti-TNF poate fi utilizată o dată pe lună.

Natalizumab este un anticorp anti-integrină cu activitate împotriva bolii Crohn, dar unii pacienți pot dezvolta leucoencefalopatie multifocală progresivă.

**TRATAMENT CHIRURGICAL** CU: colectomie (curativ) pentru megacolonul toxic care nu răspunde la tratament medicamentos agresiv în 24-48 de ore, cancer, displazie. Anastomoza ileo-rectală cu pungă ileală este intervenția de elecție în CU, dar este contraindicată în BC și la vârstnici. BC: rezecția intestinală pentru obstrucție (sau stricturoplastia), abces, fistula simptomatică persistentă, absența răspunsului la tratamentul medicamentos.

Pentru mai multe informații, vezi Friedman S., Blumberg R. S.: Inflammatory Bowel Disease, cap. 295, p. 2477, în HPIM-18.



**SINDROMUL DE COLON IRITABIL (SCI)**

SCI se caracterizează prin dereglarea activităților intestinale, dureri abdominale și absența unei patologii organice detectabile. Este cea mai comună afecțiune gastrointestinală întâlnită în practica medicală. Există trei tipuri de manifestări clinice: (1) colonul spastic (durere abdominală și constipație cronică), (2) alternarea constipației cu diareea, (3) diaree cronică, nedureroasă.

**FIZIOPATOLOGIE**

Hiperalgezia viscerală la stimuli mecanoreceptori este comună. Modificările raportate includ: motilitate colonică alterată în repaus și ca răspuns la stress, medicamente colinergice, colecistokinină, motilitatea intestinului subțire modificată, sensibilitate viscerală crescută (prag dureros scăzut ca răspuns la distensia intestinului), inervație extrinsecă intestinală anormală. Pacientul cu SCI prezintă de obicei tulburări psihice: depresie, isterie, psihoză obsesiv-compulsivă. În unele cazuri, pot fi prezente intoleranță alimentară specifică și malabsorbția acizilor biliari.

**MANIFESTĂRI CLINICE**

Adeseori, debutul SCI se produce înainte de 30 de ani; raportul femei/bărbați este 2:1. Apar durere abdominală și tranzit intestinal neregulat. Simptomele asociate pot fi: distensie abdominală, ameliorarea durerii abdominale la defecație, creșterea frecvenței scaunelor sau apariția diareei în caz de durere, scaune cu mucus și senzația de evacuare incompletă. Se mai pot asocia și alte manifestări:

**TABELUL 160-1 CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU SINDROMUL DE COLON IRITABIL<sup>a</sup>**

Durere abdominală recurentă sau disconfort<sup>b</sup> cel puțin 3 zile pe lună în ultimele 6 luni asociată cu două sau mai multe dintre următoarele caracteristici:

1. Se ameliorează cu defecația
2. Debut asociat cu modificări ale frecvenței scaunelor
3. Debut asociat cu modificarea aspectului scaunelor

<sup>a</sup> Criterii de îndeplinit pentru ultimele 3 luni, cu debutul simptomelor cu cel puțin 6 luni înainte de diagnosticare.

<sup>b</sup> Disconfort înseamnă o senzație neplăcută care nu este descrisă ca durere. În cercetarea fiziopatologică și în trialurile clinice, prezența durerii/disconfortului cel puțin 2 zile pe săptămână în timpul evaluării screening este necesară pentru eligibilitatea subiectului.

**Sursă:** adaptat după Longstreth G. F. și colab.: *Functional Bowel Disorders*, Gastroenterology 130:1480, 2006.

scaune cu aspect păstos, în formă de panglică sau creion, pirozis, balonare, dureri de spate, stare de slăbiciune, leșin, palpitații, polakiurie.

## ■ DIAGNOSTIC

SCI este un diagnostic de excludere. Criteriile Roma de diagnostic sunt redată în tabelul 160-1. Pot fi necesare sigmoidoscopia și examenul baritat pentru a exclude boala inflamatorie intestinală și cancerul; trebuie excluse giardiaza, deficient intestinală de lactază, hipertiroidia.

### TRATAMENT Sindromul de colon iritabil (Tabelul 160-2)

O relație medic-pacient de încurajare și susținere, evitarea stresului și a factorilor declanșatori, substanțe care măresc volumul scaunului (fibre, extract de psyllium, de exemplu, Metamucil, 1 lingură de 1-2 ori/zi); pentru diaree, loperamid (tablete de 2 mg p.o. în fiecare dimineață, apoi 1 tabletă per os după fiecare scaun diareic până la maximum 8/zi), difenoxilat (Lomotil) (maximum 4 tablete de 2 mg/zi) sau colestiramină (maximum 4 plicuri de 1 g pe zi); pentru durere, anticolinergice (de exemplu, diciclomin HCl 10-40 mg

**TABELUL 160-2** MEDICAMENTE POSIBILE PENTRU UN SIMPTOM DOMINANT ÎN SCI

Simptom	Medicament	Doză
Diaree	Loperamid	2-4 mg la nevoie/maximum 12 g/zi
	Colestiramină rășină	4 mg, cu alimente
	Alosetron <sup>a</sup>	0,5-1 mg x 2/zi (pentru BCI gravă, femei)
Constipație	Tărâțe de Psyllium	3-4 g x 2/zi la mese, apoi se ajustează
	Metilceluloză	2 g x 2/zi la mese, apoi se ajustează
	Calciu policarbofil	1 g de 1-4 x/zi
	Lactuloză sirop	10-20 g x 2/zi
	Sorbitol 70%	15 ml x 2/zi
	Polietilen glicol 3350	17 g în 250 mL apă/zi
	Lubiproston (Amitiza)	24 mg x 2/zi
	Hidroxid de magneziu	30-60 mL/zi
Dureri abdominale	Relaxante ale musculaturii netede	x 1-4/zi
	Antidepresive triciclice	Se începe cu 25-50 mg, apoi se ajustează
	Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei	Se începe cu o doză mică; se poate crește la nevoie

<sup>a</sup> Disponibil doar în SUA.

**Sursă:** adaptat după Longstreth G. F. și colab.: Functional Bowel Disorders, *Gastroenterology* 130:1480, 2006.



p.o. x 4/zi) sau hiosciamină (Levsin) 1-2 p.o. x 4/zi la nevoie. Amitriptilina 25-50 mg p.o. la culcare sau alt antidepresiv în doze mici pot ameliora durerea. Se studiază acțiunea inhibitorilor selectivi de recaptare a serotoninei (de exemplu, paroxetine) la pacienții având predominant constipație și a antagoniștilor receptorilor serotoninei la pacienții la care predomină diareea. Modificarea florei intestinale cu probiotice (*Bifidobacterium infantis* 35624) sau antibiotice orale neabsorbabile (rifaximin) este cercetată cu rezultate promițătoare. În cazuri grave și refractare, se pot utiliza psihoterapia și hipnoterapia.

## BOALA DIVERTICULARĂ

Boala diverticulară se caracterizează prin hernieri sau protruzii sacciforme ale mucoasei prin stratul muscular, în general la locul de penetrare a unei artere nutritive; probabil din cauza creșterii presiunii intraluminale sau a dietei sărace în fibre; localizarea cea mai frecventă este în colonul sigmoid.

### ASPECTE CLINICE

1. *Asimptomatică* (detectată prin clismă cu bariu sau colonoscopie).
2. *Durere*: durere recurentă în fosa iliacă stângă, ameliorate de defecație, diaree care alternează cu constipația. Diagnostic prin clismă cu bariu.
3. *Diverticulită*: dureri, febră, modificarea tranzitului intestinal, colon sensibil, leucocitoză. Diagnosticul se pune cu ajutorul CT după opacificarea colonului. (La pacienții care beneficiază de tratament medical se efectuează clismă electivă cu bariu sau colonoscopie pentru a exclude cancerul.) Complicațiile sunt: abcesul pericolic, perforația, fistula (în vezica urinară, vagin, piele, țesut moale), abcesul hepatic, strictura. Frecvent, necesită intervenție chirurgicală sau, pentru abcese, drenaj percutanat.
4. *Hemoragia*: de obicei, în absența diverticulitei, adeseori din colonul ascendant; este autolimitantă. Dacă persistă, se efectuează arteriografie mexenterică și perfuzie intraarterială cu vasopresină sau rezecție chirurgicală (Cap. 47).

### TRATAMENT

#### Boala diverticulară

**DURERE** Dietă bogată în fibre, extract de psyllium (de exemplu, Metamucil o lingură p.o. de 1-2 x zi), anticolinergice (de exemplu, dicyclomine HCl 10-40 mg p.o. x 4/zi).

**DIVERTICULITĂ** Repaus intestinal, administrarea de lichide i.v., antibiotic pentru 7-10 zile (de exemplu, trimetoprim/sulfametoxazol sau ciprofloxacina și metronidazol; se poate adăuga ampicilină împotriva enterococilor la pacienții neresponsivi); în cazul pacienților în ambulator, se recomandă ampicilină/clavulanat (dietă lichidiană); rezecție chirurgicală în cazurile refractare sau recurente, la persoanele tinere (< 50 de ani), pacienți imunosupresați sau când nu este posibilă excluderea cancerului.

Pacienților care au avut cel puțin două episoade confirmate sau celor care răspund lent la tratamentul medicamentos trebuie să li se ofere alte opțiuni de tratament ca: rezecția segmentului de colon implicat, controlul septicemiei, eliminarea stenozelor sau a fistulelor și restaurarea continuității intestinale.

## PSEUDOOBSTRUCȚIA INTESTINALĂ

Pseudoobstrucția intestinală se caracterizează prin: crize recurente de greață, vărsături, distensie și dureri abdominale care pot duce la confuzia cu o obstrucție mecanică; se poate complica cu steatoree din cauza suprapopulării bacteriene.

### ■ ETIOLOGIE

*Primară:* neuropatie viscerală familială, miopatie viscerală familială, idiopatică. *Secundară:* sclerodermia, amiloidoza, diabetul zaharat, boala celiacă, parkinsonismul, distrofia musculară, medicamente, tulburări electrolitice, postoperator.

### TRATAMENT

#### Pseudoobstrucția intestinală

Pentru criza acută: intubarea stomacului sau a intestinului subțire pentru decompresie, antibiotice orale pentru suprainfecția bacteriană (de exemplu, metronidazol 250 mg p.o. x 3/zi, tetraciclină 500 mg p.o. x 4/zi sau ciprofloxacina 500 mg x 2/zi, cu pauză de o săptămână în fiecare lună, de obicei alternând ultimele două medicamente). Se evită intervenția chirurgicală. În cazurile refractare, se ia în considerare hiperalimentația parenterală pe termen lung.

## TULBURĂRILE CIRCULAȚIEI MEZENTERICE

### ■ MECANISMELE ISCHEMIEI MEZENTERICE

(1) Ischemia ocluzivă: embolie (fibrilație atrială, boală valvulară cardiacă), tromb arterial (ateroscleroză), tromboză venoasă (traumatism, neoplasm, infecție, ciroză, anticoncepționale orale, deficient de antitrombină III, deficient de proteină S sau C, anticoagulant lupic, mutația factorului V Leiden, idiopatică), vasculite (lupus eritematos systemic, poliarterită, artrită reumatoidă, purpura Henoch-Schönlein); (2) ischemia nonocluzivă: hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă, aritmii, tratament digitalic (vasoconstrictor).

### ■ ISCHEMIA MEZENTERICĂ ACUTĂ

Se caracterizează prin: durere abdominală severă, periombilicală, greață, vărsături, distensie abdominală, hemoragie GI, tranzit intestinal modificat. Radiografia abdominală simplă poate evidenția distensie, niveluri hidroaerice și prezența edemului submucos („amprente digitale”), dar poate fi normal la începutul evoluției. Semnele peritoneale care indică infarctizarea intestinului impun efectuarea rezecției chirurgicale. Se recomandă efectuarea arteriografiei celiace și mezenterice în toate cazurile după resuscitare hemodinamică (evitați vasopresoarele, tratamentul digitalic). Pot fi administrate vasodilatatoare intra-arteriale (de exemplu, papaverina) pentru a trata vasoconstricția. Se recomandă laparotomia pentru a restabili fluxul sangvin intestinal obstruat de un embol sau de tromboză, sau pentru a rezeca porțiunea de intestin necrozată. Tratamentul anticoagulant postoperator este indicat în tromboza venoasă mezenterică, dar este controversat în ocluzia arterială.

### ■ INSUFICIENȚA MEZENTERICĂ CRONICĂ

Numită și „angină abdominală”, insuficiența mezenterică cronică are ca manifestări: dureri periombilicale colicative, sfâșietoare, care apar la 15-30 de minute după o masă și durează câteva ore, scădere în greutate, diaree ocazional. Se face arteriografie mezenterică în vederea evaluării pentru efectuarea unui bypass arterial.



## ■ COLITA ISCHEMICĂ

Este aproape întotdeauna o boală neocluzivă, la un pacient cu ateroscleroză. Manifestările clinice includ: durere abdominală joasă, severă, sângerare rectală și hipotensiune arterială. Radiografia abdominală simplă arată dilatația colonică, aspectul de „amprentă digitală”. Sigmoidoscopia detectează hemoragia submucoasei, friabilitatea, ulcerările; de cele mai multe ori, rectul este cruțat. Tratament conservator (repaus intestinal, administrarea de lichide i.v.); rezecție chirurgicală în caz de infarct sau strictură postischemică.

## ■ ANGIODISPLAZIA COLONULUI

Apare în general la persoane cu vârsta peste 60 de ani și se manifestă cu ectazii vasculare, de obicei la nivelul colonului drept; reprezintă aproximativ 40% dintre cazurile de hemoragie GI inferioară, recurentă sau cronică. Se poate asocia cu stenoza aortică. Diagnosticul se bazează pe arteriografie (vase dilatate, sinuoase, cu pereți subțiri) sau pe colonoscopie (vase ramificate sub formă de stea, multiple). Colonoscopia permite tratamentul prin electro- sau lasercoagulare, ligatură în bandă, embolizare arteriografică sau, dacă este necesar, hemicolectomie dreaptă (Cap. 47).

## ■ AFECȚIUNI ANORECTALE

### ■ HEMOROIZII

Sunt produși de creșterea presiunii hidrostatice în plexul venos hemoroidal (sarcină, efort de defecație). Pot fi externi, interni, trombozați, acuti (prolaps sau strangulare) sau sângerânzi. Durerea se tratează prin administrarea de substanțe care înmoaie scaunul (extract de psyllium, dioctil de sodium sulfosuccinat 100-200 mg/zi), băi de șezut - 1-4 pe zi, comprese cu hamamelis (*Hamamelis virginiana* sau alun vrăjit), analgezice dacă este necesar. În cazurile severe sau recurente, se recomandă hemoroidectomia.

### ■ FISURILE ANALE

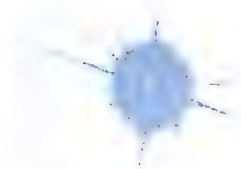
Tratamentul medical este la fel ca pentru hemoroizi. Relaxarea canalului anal cu unguent cu nitroglicerină (0,2%) aplicat de trei ori pe zi sau toxină botulinică tip A, maximum 20 U injectate în sfincterul intern, de o parte și de alta a fisurii. Sfincterotomia anală internă se recomandă în cazurile refractare la tratament.

### ■ PRURITUL ANAL

Adeseori, cauza este neclară; poate fi cauzat de igiena precară, infestații fungice sau parazitare. Tratamentul constă în igienă riguroasă după defecație, glucocorticoizi topici, antifungice dacă este necesar.

### ■ CONDILOAMELE ANALE (NEGII GENITALI)

Sunt cauzate de papillomavirusul transmis pe cale sexuală. Tratamentul constă în aplicarea cu multă atenție de azot lichid sau podofilotoxină. Intralezional, se poate aplica interferon  $\alpha$ . Au tendința să recidiveze. Pot fi prevenite prin vaccinul anti-HPV.



Pentru mai multe informații, vezi Owyang C.: Irritable Bowel Syndrome, cap. 296, p. 2496; Gearhart S. L.: Diverticular Disease and Common Anorectal Disorders, cap. 297, p. 2502; și Gearhart S. L.: Mesenteric Vascular Insufficiency, cap. 298, p. 2510, în HPIM-18.

## Colelitiaza, colecistita și colangita



### COLELITIAZA

Există două tipuri de calculi biliari: de colesterol și pigmentari. Calculii colesterolici conțin > 50% colesterol monohidrat. Calculii biliari conțin < 20% colesterol, fiind compuși în principal din bilirubinat de calciu. În SUA, 80% dintre calculi sunt de natură colesterolică, iar 20% sunt pigmentari.

#### ■ EPIDEMIOLOGIE

În SUA, sunt înregistrate un milion de noi cazuri de colelitiază pe an. Factorii predispozanți sunt: demografici/genetici (prevalență crescută la indienii nord-americani), obezitatea, scăderea în greutate, hormonii sexuali feminini, vârsta, bolile ileale, graviditatea, hiperlipidemia tip IV și ciroza.

#### ■ SIMPTOME ȘI SEMNE

Mulți calculi biliari sunt „ silențioși”, adică nu determină simptome. Acestea se manifestă când apare inflamație sau obstrucția canalului cistic sau a canalului biliar comun. Simptomele majore sunt: (1) colica biliară – durere severă în hipocondrul drept sau în epigastru, durere care se declanșează brusc; adeseori apare la 30-90 de minute după o masă, durează câteva ore și ocazional iradiază în scapula dreaptă sau în spate; (2) greață și vărsături. Examenul fizic poate fi normal sau poate evidenția sensibilitate în hipocondrul drept sau în epigastru.

#### ■ EXAMENE DE LABORATOR

Ocazional apare o creștere ușoară și tranzitorie a nivelului bilirubinei [ $< 85 \mu\text{mol/L}$  ( $< 0,5 \text{ mg/dL}$ )] care însoțește colica biliară.

#### ■ TESTE IMAGISTICE

Doar 10% dintre calculii colesterolici sunt radioopaci. Ecografia este cel mai bun test diagnostic. Colecistograma orală a fost înlocuită de ecografie, dar se mai folosește pentru evaluarea canalului cistic și a contractilității veziculei biliare (Tabelul 161-1).

#### ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Include: boala peptică ulceroasă, boala de reflux gastroesofagian, sindromul de colon iritabil și hepatita.

#### ■ COMPLICAȚII

Complicațiile colelitiazei sunt: colecistita, pancreatita și colangita.

### TRATAMENT

#### Colelitiaza

În cazul pacienților asimptomatici, riscul de apariție a complicațiilor care să necesite intervenție chirurgicală este foarte redus. Colecistectomia electivă trebuie rezervată pentru: (1) pacienții simptomatici (colică biliară în pofida unei diete sărace în grăsimi), (2) pacienții care prezintă o complicație anterioară determinat de colelitiază (vezi mai jos) și (3) prezența unei afecțiuni subiacente care să predispună pacientul la un risc crescut al complicațiilor



**TABELUL 161-1 EVALUAREA DIAGNOSTICĂ A VEZICULEI BILIARE**

Avantaje diagnostice	Limite diagnostice
<b>Ecografia hepato-biliară</b>	
Rapidă	Prezența gazelor intestinale
Investigare simultană a VB, a ficatului, a canalelor biliare, a pancreasului	Obezitate masivă
	Ascită
Identificare precisă a canalelor biliare dilatate	Investigație recentă cu bariu
Nu este limitată de prezența icterului sau de sarcină	Obstrucția parțială a canalului biliar
Permite ghidarea biopsiei pe ac	Vizualizare slabă a căilor biliare distale
<b>Tomografia computerizată</b>	
Investigare simultană a VB, a ficatului, a canalelor biliare, a pancreasului	Cașexie extremă
Identificare precisă a canalelor biliare dilatate, a maselor	Artefacte de mișcare
	Ileus
Nu este limitată de prezența icterului, a gazelor intestinale, a ascitei sau a obezității	Obstrucția parțială a canalului biliar
Imagini cu rezoluție înaltă	
Permite ghidarea biopsiei pe ac	
<b>Rezonanță magnetică cu colangiopancreatografie</b>	
Procedură utilă pentru vizualizarea ductelor biliare și pancreatice	Nu se poate interveni terapeutic
Are sensibilitate foarte bună pentru dilatația canalului biliar, stricturile biliar și anomaliile intra-ductale	Costisitoare
Poate identifica dilatația sau strictura canalului pancreatic, stenoza de canal pancreatic și pancreas divisum.	
<b>Colangiopancreatografia endoscopică retrograd</b>	
Pancreatografie simultană	Obstrucție gastroduodenală
Foarte bună vizualizare a căilor biliare distale	Anastomoză biliaro-enterică Roux-în-Y?
Citologie biliară sau pancreatică	
Sfincterotomie endoscopică și extragerea calculului	
Manometrie biliară	
<b>Colangiogramă transhepatică percutanată</b>	
Foarte eficientă când canalele biliare sunt dilatate	Canale nedilate sau sclerозate
Foarte bună vizualizare a căilor biliare proximale	
Culturi/examen citologic din bilă	
Drenaj transhepatic percutanat	
<b>Ecografie endoscopică</b>	
Cea mai sensibilă metodă pentru detectarea calculilor ampulari	

**Notă:** VB, veziculă biliară.

biliare (veziculă biliară calcificată sau de porțelan). Pacienții cu calculi biliari > 3 cm sau cei care au dezvoltat calculi pe un colecist malformat congenital pot fi, de asemenea, candidați pentru intervenția chirurgicală. Colecistectomia laparoscopică este minim invazivă, fiind procedura de elecție în cazul celor mai mulți pacienți care necesită colecistectomie elective. Medicamentele pentru dizolvarea calculilor biliari (acidul ursodeoxicolic) dizolvă parțial sau complet calculii radiotransparenți de mici dimensiuni la 50% dintre pacienții selecționați pe o perioadă de 6-24 de luni. Frecvența recurențelor și eficacitatea mare a chirurgiei laparoscopice au redus mult rolul terpiei orale de dizolvare a calculilor la pacienții care nu sunt candidați pentru colecistectomia elective.

## COLECISTITA ACUTĂ

Este inflamația acută a veziculei biliare, cauzată de obicei de obstrucția canalului cistic de un calcul. Răspunsul inflamator poate fi evocat de trei factori: (1) inflamația mecanică produsă prin creșterea presiunii intraluminale, (2) inflamația chimică produsă de eliberarea de lizolecitină și (3) inflamația bacteriană, care poate avea un rol la 50-85% dintre pacienții cu colecistită acută.

### ■ ETIOLOGIE

În 90% dintre cazuri se decelează calculi, dar la un număr redus (10%), nu se depistează. Un risc crescut pentru dezvoltarea colecistitei acalculoase se asociază cu o serie de boli acute (arsuri, traumatisme, intervenții chirurgicale majore), cu înfometarea, alimentația în exces care duce la stază biliară, vasculitele, carcinomul de veziculă biliară sau canal biliar comun, unele infecții ale veziculei biliare (*Leptospira*, *Streptococcus*, *Salmonella* sau *Vibrio cholerae*), dar, la peste 50% dintre cazuri, nu s-a putut depista etiologia.

### ■ SIMPTOME ȘI SEMNE

Semnele și simptomele caracteristice pentru colecistita acută sunt: (1) colică biliară (durere în hipocondrul drept sau epigastrică) care se agravează progresiv, (2) greață, vărsături, anorexie și (3) febră. Examinarea fizică evidențiază în mod tipic sensibilitate în hipocondrul drept; la 20% dintre pacienți, se palpează o masă în hipocondrul drept. Semnul lui Murphy este prezent atunci când inspirația profundă sau tusea, în timpul palpării hipocondrului drept, determină accentuarea durerii sau oprirea respirației.

### ■ EXAMENE DE LABORATOR

Examenele de laborator evidențiază: leucocitoză ușoară; de asemenea, nivelurile bilirubinei serice, ale fosfatazei alcaline și ale AST pot fi ușor crescute.

### ■ TESTE IMAGISTICE

Ecografia se folosește pentru a demonstra prezența calculilor biliari și ocazional a unei mase flegmonoase în jurul veziculei biliare. Scintigrafia radioizotopică (HIDA, DIDA, DISIDA etc.) poate identifica obstrucția canalului cistic.

### ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial include: pancreatita, apendicita, pielonefrita, ulcerul gastroduodenal, hepatita și abcesul hepatic.

### ■ COMPLICAȚII

Acestea sunt: empiemul, hidropsul, cangrena, perforația, fistulizarea, ileus biliar, vezicula de porțelan,



**TRATAMENT****Colecistita acută**

Se suprimă aportul alimentar pe cale orală, se inițiază aspirația nazo-gastrică, fluide și electroliți i.v., analgezice (meperidină sau AINS) și antibiotic (ureidopeniciline, ampicilină/sulbactam, ciprofloxacină, cefalosporine de generația a treia; dacă se suspicionează o colecistită emfizematoasă sau cangrenoasă, trebuie să se administreze antibiotice active pe anaerobi; imipenemul/meropenemul sunt active împotriva bacteriilor care cauzează colecistita ascendentă, dar trebuie rezervate pentru infecțiile mai grave în care alte antibiotice nu au efect). Simptomele acute sunt ameliorate la 70% dintre pacienți. Stabilirea momentului optim pentru intervenția chirurgicală depinde de stabilizarea pacientului și trebuie efectuată cât mai curând posibil. Colecistectomia de urgență se efectuează la majoritatea pacienților la care este suspectată sau confirmată o complicație a colecistitei. Intervenția chirurgicală tardivă este rezervată pacienților cu risc înalt pentru intervenție chirurgicală de urgență sau celor la care diagnosticul nu este sigur.

**COLECISTITA CRONICĂ****■ ETIOLOGIE**

Inflamația cronică a peretelui veziculei biliare, aproape întotdeauna asociată cu prezența calculilor; este rezultatul atacurilor repetate de colecistită acută/subacută sau a iritației mecanice persistente a peretelui veziculei biliare.

**■ SIMPTOME ȘI SEMNE**

Colecistitele cronice pot fi asimptomatice ani de zile, pot evolua către o colecistopatie simptomatică sau către o colecistită acută, sau pot prezenta complicații.

**■ EXAMENE DE LABORATOR**

De obicei, testele de laborator sunt normale.

**■ TESTE DE IMAGISTICĂ**

Ecografia este de preferat; de obicei, evidențiază calculi într-o veziculă biliară contractată (Tabelul 161-1).

**■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL**

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu: ulcerul gastroduodenal, esofagita, sindromul de colon iritabil.

**TRATAMENT****Colecistita cronică**

Dacă pacientul prezintă simptome, se recomandă intervenție chirurgicală.

**COLEDOCOLITIAZA/COLANGITA****■ ETIOLOGIE**

Trecerea calculilor din vezicula biliară în calea biliară principală (CBP) se întâlnește la aproximativ 10-15% dintre pacienți cu colelitiază; incidența crește odată cu vârsta. Calculii ductali nedecelați nu sunt extrași la aproximativ 1-5% dintre pacienții colecistectomizați.

**■ SIMPTOME ȘI SEMNE**

Coledocolitiază poate apărea ca manifestare accidentală, colică biliară, icter obstructiv, colangită sau pancreatită. Se caracterizează prin triada Charcot: febră, durere în hipocondrul drept și icter.

## ■ EXAMENE DE LABORATOR

Examenenele de laborator evidențiază creșterea nivelului bilirubinei serice, al fosfatazei alcaline și al aminotransferazelor. Leucocitoza însoțește uneori colangita; hemoculturile sunt de obicei pozitive. La 15% dintre pacienți, nivelul amilazei este crescut.

## ■ TESTE DE IMAGISTICĂ

Diagnosticul se bazează pe colangiografie fie preoperator, prin colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP), fie intraoperator în momentul colecistectomiei. Ecografia poate arăta canale biliare dilatate, dar nu și calculii din canalul biliar comun (Tabelul 161-1).

## ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial trebuie să includă: colecistita acută, colica renală, pancreatita, perforația unui viscer abdominal.

## ■ COMPLICAȚII

Acestea sunt: colangita, icterul obstructiv, pancreatita indusă de calculi biliari și ciroza biliară secundară.

### TRATAMENT Coledocolitiza/colangita

Utilizarea largă a colecistectomiei laparoscopice și a ERCP a scăzut necesitatea coledocolitotomiei și a drenajului pe tub în T a căilor biliare. Când se suspicionează prezența calculilor biliari în canalul biliar comun înainte de colecistectomia laparoscopică, abordarea de elecție este ERCP preoperator cu papilotomie endoscopică și extracția calculilor. Prezența calculilor biliari în canalul biliar comun trebuie suspionată la un pacient cu (1) istoric de icter sau pancreită, (2) teste funcționale hepatice (TFH) anormale și (3) dovezi ecografice de canal biliar comun dilatat sau calculi în acest canal. Tratamentul colangitei este identic cu cel al colecistitei acute; repausul alimentar, hidratarea, analgezia și antibioticele sunt cele mai importante. Calculii trebuie extrași chirurgical sau endoscopic.

## COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMARĂ

Colangita sclerozantă primară este un proces inflamator, sclerozant și obstructiv care afectează canalele biliare.

## ■ ETIOLOGIE

Această afecțiune se poate asocia cu: boala inflamatorie intestinală (75 % dintre cazuri – în special cu colita ulcerativă), SIDA și rareori cu fibroza retroperitoneală.

## ■ SIMPTOME ȘI SEMNE

Pacienții cu colangită sclerozantă primitivă prezintă: prurit, dureri în hipocondrul drept, febră, scădere în greutate și stare generală alterată. 44% dintre pacienți pot fi asimptomatici la momentul diagnosticării. Poate evolua către ciroză cu hipertensiune portală.

## ■ EXAMENE DE LABORATOR

Examenenele de laborator arată de obicei coleastăz (creșterea nivelului seric al bilirubinei și al fosfatazei alcaline).



## ■ RADIOLOGIE/ENDOSCOPIE


Colangiografia transhepatică sau endoscopică evidențiază stenoza și dilatația căilor biliare intra- și extrahepatice.

## ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial trebuie să includă: colangiocarcinomul, boala Caroli (dilatație chistică a canalelor biliare), infestația cu *Fasciola hepatica*, echinococoză și ascaridiaza.

### TRATAMENT Colangita sclerozantă primară

Nu există un tratament absolut eficient. Colangita trebuie tratată cum s-a subliniat mai sus. Terapia cu colestiramină poate controla pruritul. Suplimentarea calciului și a vitaminei D poate fi folositoare în prevenirea reducerii masei osoase. Glucocorticoizii, metotrexatul și ciclosporina nu și-au demonstrat eficacitatea. Acidul ursodeoxicolic îmbunătățește testele hepatice, dar se pare că nu influențează rata de supraviețuire. Tratamentul chirurgical al obstrucției biliare poate fi recomandat, dar complicațiile sunt foarte frecvente. Transplantul hepatic trebuie luat în considerare la pacienții cu ciroză în ultimul stadiu. Supraviețuirea medie este de 9-12 ani după stabilirea diagnosticului, vârsta, nivelul bilirubinei, stadiul histologic și splenomegalia fiind factori predictivi pentru supraviețuire.



Pentru mai multe informații, vezi Greenberger N. J., Paumgartner G.: Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts, cap. 311, p. 2615, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 162

## Pancreatita



### PANCREATITA ACUTĂ

Spectrul patologic al pancreatitei acute variază de la pancreatita interstițială, care este de obicei o afecțiune ușoară și autolimitată, până la pancreatita necrotizantă în care gradul de necroză pancreatică se corelează cu severitatea atacului și a manifestărilor sistemice.

### ■ ETIOLOGIE

Cele mai frecvente cauze sunt colelitiaza și alcoolul. Celelalte etiologii sunt listate în tabelul 162-1.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Pot varia de la durere abdominală ușoară la șoc. Simptomele frecvente sunt: (1) durere constantă, sfredelitoare, situată medioepigastică, care iradiază în spate și devine mai intensă când pacientul se află în decubit dorsal; (2) grețuri și vărsături.

Examen fizic: (1) subfebrilitate, tahicardie, hipotensiune arterială, (2) noduli tegumentari eritematoși determinați de necroza țesutului gras subcutanat, (3)

## **TABELUL 162-1 CAUZELE PANCREATITEI ACUTE**

### **Cauze frecvente**

Calculi biliari (inclusiv microlitiază)

Ingestia de alcool (etilism acut sau cronic)

Hipertrigliceridemia

Complicații ale colangiopancreatografiei endoscopice retrograde (ERCP), în special după manometrie biliară.

Traumatisme (în special cele abdominale directe)

Postoperator (după intervenții abdominale și neabdominale)

Medicamente (azotioprină, 6-mercaptopurină, sulfonamide, estrogeni, tetracicline, acid valproic, medicamente anti-HIV)

Disfuncția sfincterului Oddi

### **Cauze mai puțin frecvente**

Cauze vasculare și vasculite (ischemia-hipoperfuzia după intervenții chirurgicale pe cord)

Boli ale țesutului conjunctiv și purpura trombocitopenică trombocică (PTT)

Cancerul de pancreas

Hipercalcemia

Diverticul periampular

Pancreas septat

Pancreatită ereditară

Fibroză chistică

Insuficiență renală

### **Cauze rare**

Infecții (oreion, virusuri coxsackie, citomegalovirus, echovirus) și infestații parazitare.

Autoimune (de exemplu, sindromul Sjögren)

### **Cauze de luat în considerare la pacienți cu pancreatită acută recurentă fără o cauză evidentă**

Afectare ocultă a tractului biliar sau a canalelor pancreatice (în special microlitiază, sediment)

Medicamente

Hipertrigliceridemie

Pancreas septat

Cancer de pancreas

Disfuncția sfincterului Oddi

Fibroza chistică

Idiopatic



raluri bazale, revărsate pleurale (localizate mai ales pe partea stângă), (4) sensibilitatea abdominală și rigiditate musculară, zgomote intestinale diminuate, masă palpabilă în abdomenul superior, (5) semnul Cullen: colorație discretă albastră în zona periombilicală secundară hemipерitoneului, (6) semnul Turner: colorație roșie-purpurie-albastră sau verde-maro a flancurilor, care reflectă metabolizarea tisulară a hemoglobinei.

## ■ EXAMENE DE LABORATOR

1. *Amilază serică*: valori foarte crescute ( $> 3 \times$  normal) stabilesc diagnosticul dacă se exclude afectarea glandelor salivare și perforația/infarctul intestinal. Totuși, un nivel normal al amilazei serice nu exclude diagnosticul de pancreatită acută și se pare că nu există o corelație strictă între severitatea pancreatitei și nivelul amilazei serice. După 48-72 de ore, nivelul amilazei totale tinde să se normalizeze.
2. *Raportul dintre clearance-ul urinar al amilazei și cel al creatininei*: nu este mai sensibil sau mai specific decât nivelul seric al amilazei.
3. *Activitatea lipazei serice* crește paralel cu cea a amilazei, iar determinarea ambelor enzime crește eficacitatea diagnostică.
4. *Alte teste*: *hipocalcemia* apare la aproximativ 25% dintre pacienți. *Leucocitoza* ( $15\,000\text{--}20\,000/\mu\text{L}$ ) apare frecvent. *Hipertrigliceridemia* apare în 15-20% dintre cazuri, nivelul amilazei serice la acești pacienți fiind deseori, în mod fals, normal. *Hiperglicemia* este frecventă. *Bilirubina serică*, *fosfataza alcalină* și *aspartat aminotransferaza* pot fi crescute tranzitor. *Hipoalbuminemia* și creșterea marcată a nivelului lactic al *dehidrogenazei serice* (LDH) se asociază cu creșterea ratei mortalității. *Hipoxemia* este prezentă la 25% dintre pacienți, pH-ul arterial  $< 7,32$  poate determina creșterea falsă a amilazei serice.

## ■ TESTE IMAGISTICE

1. *Radiografia abdominală* este modificată la 30-50% dintre pacienți, dar nu este specifică pentru pancreatită. Caracteristici sunt: ileus total sau parțial („ansă santinelă”) și semnul „colonului amputat”, care rezultă prin distensia izolată a colonului transvers. Este utilă pentru excluderea altor diagnostice, în special perforația viscerală.
2. *Ecografia* nu vizualizează uneori pancreasul din cauza suprapunerii gazelor intestinale, dar poate detecta calculii biliari, pseudochisturile, masele tumorale, edemul sau dilatația pancreasului.
3. *CT* poate confirma suspiciunea clinică de pancreatită acută. De asemenea, este utilă pentru aprecierea gravității pancreatitei acute prin indicii de severitate CT (CTSI – vezi Tabelul 313-3, p. 2637, HPIM-18), a morbidității și mortalității, precum și pentru evaluarea complicațiilor pancreatitei acute.

## ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Trebuie să includă: perforația intestinală (în special a unui ulcer), colecistita, ocluzia intestinală acută, ischemia mezenterică, colica renală, ischemia miocardică, disecția de aortă, boli de țesut conjunctiv, pneumonia și citoacidoza diabetică.

### TRATAMENT

#### Pancreatita acută

La majoritatea pacienților (90%) boala se remite spontan, în 3-7 zile. Tratamentul convențional include: (1) analgezice, de tipul meperidinei, (2) fluide i.v. și substanțe coloidale și (3) oprirea oricărui aport alimentar.

Beneficiile profilaxiei cu antibiotice în pancreatita acută necrotizantă sunt controversate. Recomandarea curentă este folosirea unui antibiotic ca imipenem – cilstatin, 500 mg x 3/zi timp de 2 săptămâni. Cimetidina (sau medicamentele înrudite), blocantele  $H_2$ , inhibitorii de protează, glucocorticoizii, aspirația nazo-gastrică, glucagonul, lavajul peritoneal și medicația anticolinergică nu și-au dovedit eficacitatea. Trebuie eliminați factorii precipitanți (alcoolul, medicamentele). În pancreatita ușoară sau moderată, se recomandă o dietă lichidiană după 3-6 zile de la debut. Pacienții cu pancreatită severă secundară litiazei biliare pot prezenta ameliorări semnificative dacă se practică papilotomia în primele 72 de ore de la debut.

## ■ COMPLICAȚII

Este importantă identificarea pacienților cu pancreatită acută care au risc crescut de deces. Factorii de risc și markerii pancreatitei acute grave sunt listați în **Tabelul 162-2**. Pancreatita fulminantă necesită suport lichidian agresiv și tratament atent urmărit. Rata mortalității este crescută, fiind determinată de infecții.

### TABELUL 162-2 PANCREATITA ACUTĂ GRAVĂ

#### Factori de risc pentru severitate

- Vârsta > 60 de ani
- Obezitate, IMC > 30
- Alte boli asociate

#### Markeri de severitate pentru primele 24 de ore

- SIRS [temperatură > 38°C sau < 36°C (> 100,4°F sau 96,8°F), puls > 90 bătăi pe minut, tahipnee (24 resp/min, leucocitoză > 12 000]
- Hemoconcentrație (Ht > 44%)
- BISAP
  - uree în sânge > 22 mg%
  - afectarea statusului mintal
  - SIRS: 2/4 prezent
  - vârstă > 60 de ani
  - revărsat pleural
- Insuficiență organică
  - cardiovasculară: presiunea arterială sistolică < 90 mmHg, frecvența cardiacă > 130 bătăi/min
  - pulmonară:  $PaO_2$  < 60 mmHg
  - creatinină serică: > 2,0 mg%

#### Markeri ai severității pe timpul spitalizării

- Insuficiență organică persistentă
- Necroză pancreatică
- Infecție nosocomială

**Abrevieri:** IMC, indice de masă corporală, Ht, hematocrit; SIRS, sindrom de răspuns inflamator sistemic; BISAP, indice de severitate a pancreatitei acute la patul bolnavului



## Complicații sistemice

Șoc, sângerare Gi, obstrucția canalului biliar comun, ileus, infarct sau ruptură de splină, coagulare intravasculară diseminată, necroza grăsimii subcutanate, sindromul de detresă respiratorie acută, revărsat pleural, insuficiență renală acută, pierderea bruscă a vederii.

## Complicații locale

1. Necroza pancreatică sterilă sau infectată – la 40-60% dintre pacienți, necroza se poate infecta secundar, de obicei în 7-14 zile după debutul pancreatitei. Cele mai frecvente microorganisme sunt bacteriile Gram-negative de origine alimentară, dar frecvența infestațiilor intraabdominale cu *Candida* a crescut foarte mult. Necroza poate fi vizualizată prin CT dinamică cu substanță de contrast, cu diagnosticarea infecției prin aspirație pe ac CT-ghidată. La pacienții cu pancreatită necrotică acută, trebuie luată în considerare laparotomia cu prelevare de material necrotic și drenaj adecvat, dacă starea pacientului continuă să se deterioreze în pofida tratamentului convențional. Suprainfecția necrozei pancreatice necesită debridare chirurgicală agresivă și antibioterapie.
2. Pseudochisturile pancreatice apar la 15% dintre cazuri, în 1-4 săptămâni după debutul pancreatitei. Acuza principală este durerea abdominală, poate fi prezentă la palpare o masă în partea superioară a abdomenului. Pot fi detectate prin ecografie sau CT abdominală. La pacienții care sunt stabili și nu au complicații, se recomandă tratament conservator; pseudochisturile cu un diametru > 5 cm și care persistă mai mult de 6 săptămâni sunt de luat în considerare pentru drenaj. Pacienții cu pseudochist în creștere, care este complicat prin hemoragie, ruptură sau absces necesită intervenție chirurgicală.
3. Abcesul pancreatic – colecție lichidiană purulentă, care evoluează timp de 4-6 săptămâni. Se tratează chirurgical sau, în anumite cazuri, prin drenaj percutant.
4. Ascita și revărsatele pleurale de cauză pancreatică sunt de obicei cauzate de ruperea canalului pancreatic comun. Tratamentul presupune aspirație nazogastrică și alimentație parenterală timp de 2-3 săptămâni. Dacă ascita continuă să se refacă după 2-3 săptămâni de tratament medical, pacientul trebuie operat pe baza pancreatografiei.

## PANCREATITA CRONICĂ

Pancreatita cronică apare ca episoade recurente de inflamație acută a unui pancreas afectat anterior sau ca o afectare cronică, cu durere persistentă sau malabsorbție.

### ■ ETIOLOGIE

La adulții din Statele Unite, alcoolismul reprezintă cauza cea mai frecventă de insuficiență pancreatică exocrină; la 25% dintre adulți, etiologia este necunoscută. În **Tabelul 162-3** sunt prezentate alte cauze de insuficiență pancreatică exocrină.

### ■ SIMPTOME ȘI SEMNE

Durerea este simptomul principal. Scăderea în greutate, steatoreea și alte semne și simptome sugestive de malabsorbție sunt comune în pancreatita cronică. Frecvent, examinarea fizică nu este semnificativă.

### ■ EXAMENE DE LABORATOR

Nu există un test de laborator specific pentru pancreatita cronică. Nivelurile serice ale amilazei și lipazei sunt de regulă normale. Bilirubina și fosfataza alcalină

**TABELUL 162-3 PANCREATITA CRONICĂ ȘI INSUFICIENȚA PANCREATICĂ EXOCRINĂ: SISTEMUL DE CLASIFICARE TIGAR-O**

<b>Toxic-metabolică</b>	<b>Autoimună</b>
Etilismul	Pancreatita cronică autoimună izolată
Etilismul	Pancreatita cronică autoimună asociată cu:
Hipercalcemia	sindromul Sjögren
Hipercalcemia	boală inflamatorie intestinală
Insuficiența renală cronică	ciroză biliară primară
Medicamente – abuzul de fenacetină	<b>Pancreatita acută recurentă și gravă</b>
Toxine – compuși organostanici (de exemplu, DBTC)	Postnecrotică (pancreatita acută severă)
	Pancreatita acută secundară
	Boală vasculară/ischemică
	Postiradiere
<b>Idiopatică</b>	<b>Obstructivă</b>
Debut timpuriu	Pancreas sepetat
Debut tardiv	
Tropicală	
<b>Genetică</b>	Afectarea sfincterului Oddi (controversată)
Pancreatita ereditară	Obstrucția canalului (de exemplu, tumoră)
Tripsinogen cationic	Chisturi duodenale preampulare
Mutații CFTR	Cicatrice posttraumatică a canalului pancreatic
Mutații SPINK 1	

**Abrevieri:** TIGAR-O, toxic-metabolic, idiopatic, genetic, autoimun, pancreatită acută severă și recurentă, obstructiv.

serice pot fi crescute. Steatoreea (concentrația grăsimilor în fecale  $\geq 9,5\%$ ) apare tardiv în evoluție. Testul cu bentiromidă, un test simplu și eficient al funcției pancreasului exocrin, poate fi util. Testul excreției urinare de D-xiloză este de obicei normal. Afectarea toleranței de glucoză este prezent la 50% dintre pacienți. Testul de stimulare cu secretină este un test relativ sensibil pentru insuficiența pancreatică exocrină.

## ■ STUDII IMAGISTICE

Radiografia abdominală simplă arată prezența de calcificări pancreatice în 30-60% dintre cazuri. Ecografia și CT pot evidenția dilatația canalului pancreatic. ERCP și ecografia endoscopică (EUS) oferă informații despre ductul pancreatic comun și canalele de dimensiuni mai mici.

## ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

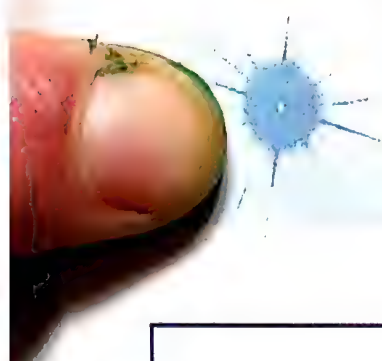
Este foarte important diagnosticul diferențial cu carcinomul pancreatic; pentru aceasta, poate fi necesară biopsia cu ghidaj radiografic.



Tratamentul este direcționat către durere și malabsorbție. Puseurile dure-roase intermitente se tratează ca în pancreatita acută. Consumul de alcool și mesele copioase, bogate în grăsimi, trebuie evitate. În cazurile cu durere severă, se pot administra narcotice (dar generează dependență). Pacienții care nu sunt capabili să se hidrateze adecvat trebuie spitalizați, în timp ce cei cu simptome ușoare pot fi tratați ambulator. Dacă există o stenoză pe canalul pancreatic, rezecția locală poate ameliora durerea. De asemenea, pancreatctomia subtotală poate ameliora durerea, dar acești pacienți vor dezvolta insuficiență pancreatică exocrină sau diabet zaharat. Tratamentul malabsorbției se bazează pe o dietă săracă în grăsimi și terapia substitutivă cu enzime pancreatice. Deoarece enzimele pancreatice sunt inactivate de acizii gastrici, medicamentele care scad producția de acid (de exemplu, omeprazolul sau bicarbonatul de sodiu) le pot îmbunătăți eficacitatea (dar nu trebuie să fie entero-solubile). Pentru a controla glicemia, poate fi necesar tratament cu insulină.

## ■ COMPLICAȚII

Malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub> apare la 40% dintre pacienții cu pancreatită cronică indusă de alcool și la toți cei cu fibroză chistică; toleranță alterată la glucoză, retinopatie diabetică din cauza deficienței de vitamină A și/sau zinc. Sângerările Gi, icterul, revărsatele (pleurale, pericardice sau peritoneale), necroza grăsimii subcutanate și durerea osoasă sunt complicații care apar ocazional. Riscul de carcinom pancreatic este crescut, iar dependența de narcotice este foarte frecventă.




Pentru mai multe informații, vezi Grunberger N. J., Conwell D. L., Banks P. A.: Approach to the Patient With Pancreatic Disease, cap. 312, p. 2629; Grunberger N. J., Conwell D. L., Wu B. U., Banks P. A.: Acute and Chronic Pancreatitis, cap. 313, p. 2634, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 163

## Hepatite acute

### HEPATITA VIRALĂ



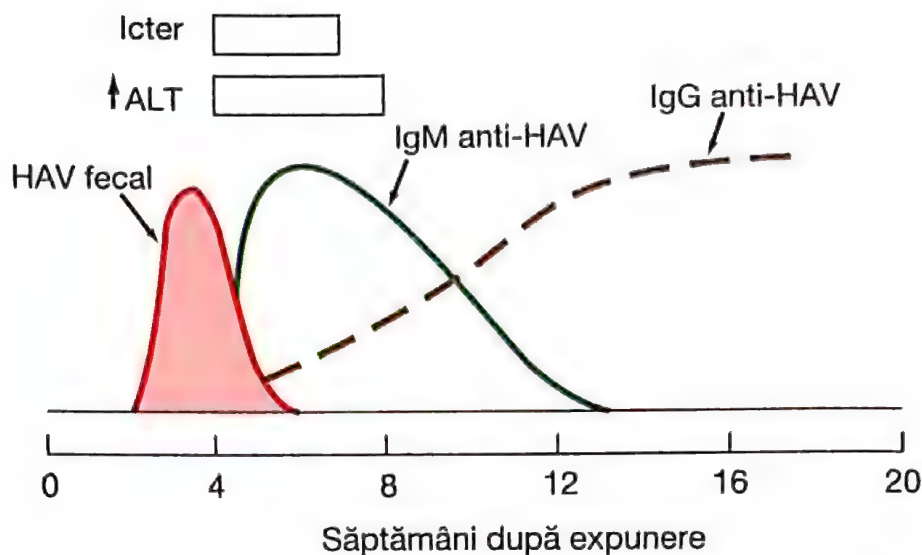
Hepatita virală acută este o infecție sistemică afectând predominant ficatul. Se caracterizează din punct de vedere clinic prin stare generală alterată, greață, vărsături, diaree și stare subfebrilă, urmate de apariția urinei închisă la culoare, icter și hepatomegalie dureroasă; poate fi subclinică, diagnosticul fiind pus pe baza nivelurilor crescute de aspartat și alanin aminotransferază (AST și ALT). Hepatita B se poate asocia cu fenomenul complexelor imune (artrită, sindrom asemănător bolii serului, glomerulonefrită și sindrom vasculitic asemănător poliartitiei nodoase). Sindroame asemănătoare hepatitei pot fi cauzate nu numai de virusurile hepatotrofe (A, B, C, D, E), dar și de alte virusuri (de exemplu, virusul Epstein-Barr, CMV, Coxsackies etc.), de alcool, medicamente, hipotensiune arterială și ischemie, ca și de boli ale tractului biliar (Tabelul 163-1).

**TABELUL 163-1 VIRUSURILE HEPATICE**

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
<b>Proprietăți virale</b>					
mărime, nm	27	42	~ 55	~ 36	~ 32
acid nucleic	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
genom-lungime (Hb)	7,5	3,2	9,4	1,7	7,5
clasificare	Picornavirus	Hepadnavirus	Asemănător Flavivirusului	–	Asemănător Calcivirusului sau alfa-virusului
Incubație (zile)	15-45	30-180	15-160	21-140	14-63
<b>Transmitere</b>					
fecal-orală	+++	–	–	–	+++
percutantă	Rareori	+++	+++	+++	–
sexuală	?	++	neobișnuit	++	–
perinatală	–	+++	neobișnuit	+	–
<b>Caracteristici clinice</b>					
severitate	De obicei ușoară	Moderată	Ușoară	Poate fi severă	De obicei ușoară
evoluție către cronicizare	Nu	1-10%; 90% dintre nou-născuți	80-90%	Frecventă	Fără
purtători	Nu	Da	Da	Da	Nu
hepatită fulminantă	0,1%	1%	Rară	20% în suprainfecție	10-20% la gravide
carcinom hepato-celular	Nu	Da	Da	?	Nu
Profilaxie	Ig; vaccin	HBIG; vaccin	Fără	Fără (vaccin HBV la persoanele susceptibile)	Fără

**Notă:** HAV, hepatită virală cu virus A; HBV, hepatită virală cu virus B; HCV, hepatită virală cu virus C; HDV, hepatită virală cu virus D; HEV, hepatită virală cu virus E; Ig, imunoglobulinemie, ++, uneori, +++, frecvent; ?, posibil





**FIGURA 163-1** Schema caracteristicilor tipice clinice și de laborator în HAV

## ■ HEPATITA A

Este cauzată de un picornavirus (hepatovirus) de 27 nm, cu genom ARN monocatenar.

**Evoluție clinică** Vezi Fig. 163-1.

### Prognostic

Recuperarea se produce în 6-12 luni, de obicei fără sechele clinice. O mică parte dintre pacienții cu hepatită A prezintă una sau două recăderi clinice și serologice. În unele cazuri, poate apărea colestază accentuată, sugerând obstrucția biliară; rareori evoluează spre hepatită fulminantă, nu există purtători cronici.

### Diagnostic

Se bazează pe evidențierea creșterii nivelului seric al IgM-HAL în timpul fazei acute sau în prima parte a convalescenței.

### Epidemiologie

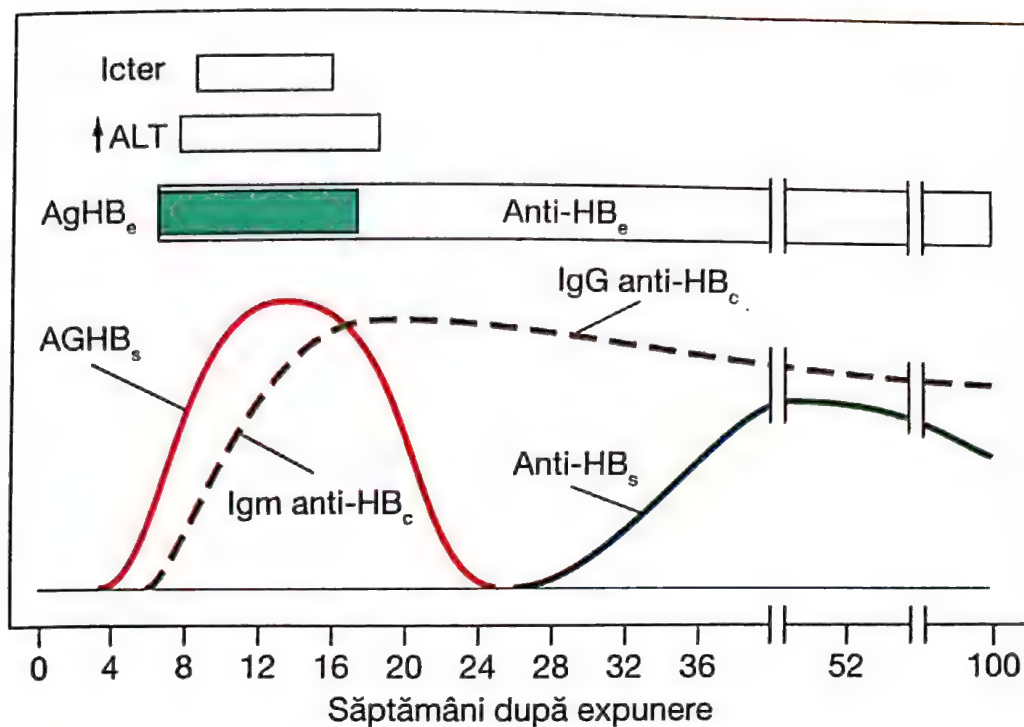
Transmiterea se face pe cale fecal-orală și este endemică în țările subdezvoltate. Marile epidemii au fost atribuite alimentelor și apei; focarele epidemiologice includ centrele de supraveghere cu program zilnic, azilele, etc.

### Profilaxie

Profilaxia postexpunere: imunoglobulină 0,2 mL/kg i.m. în maximum 2 săptămâni după expunere, la persoanele ce vin în contact cu pacienți având hepatită A la domiciliu sau în instituții specializate (nu contacte întâmplătoare). Înainte de expunere: vaccin HAV inactivat 1 mL i.m. (doza depinde de vaccin) pentru adulți și jumătate de doză pentru copii, se repetă după 6-12 luni; se vaccinează persoanele care călătoresc în zone endemice, personalul militar, personalul din laboratoare, angajații din centrele de îngrijire zilnică, lucrătorii cu animalele și pacienții cu boală hepatică cronică (în special hepatita C).

## ■ HEPATITA B (HBV)

Virusul hepatitei B este un hepadnavirus de 42 nm. Caracteristicile HBV sunt: un antigen de suprafață ( $\text{AgHB}_s$ ), un antigen de miez (core) al hepatitei B ( $\text{AgHB}_c$ ), ADN-polimerază și are genomuri parțial dublu catenar cu 3200 de nucleotide. Forma circulantă a  $\text{AgHB}_c$  este  $\text{HB}_e$ , un marker al replicării virale și al infectivității. Prezintă serotipuri multiple și heterogenitate genetică.



**FIGURA 163-2** Schema caracteristicilor clinice și de laborator tipice pentru HBV.

### Evoluție clinică Vezi Fig. 163-2.

#### Prognostic

Recuperare > 90%, hepatită fulminantă (< 1%), hepatită cronică sau stare de purtător (doar 1-2% dintre adulții imunocompetenți; crescută la nou-născuți, vârstnici, persoane cu sistem imunitar afectat), ciroză și carcinom hepatocelular (în special după infecție cronică cu debut la vârsta de sugar sau copil mic) (Cap. 165). Reactivarea HBV a fost observată în caz de imunosupresie, în special cu rituximab.

#### Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe detectarea AgHB<sub>s</sub> în ser (infecție acută sau cronică); IgM anti HB<sub>c</sub> (indicator precoce anti HB<sub>c</sub> al infecției acute sau recurente). Cel mai sensibil test este detectarea ADN-ului HBV în ser, dar acest test nu se efectuează de rutină.

#### Epidemiologie

Se transmite pe cale percutantă, sexuală sau perinatală. Este endemică în Africa sub-sahariană și de Sud-Est, unde aproximativ 20% dintre indivizi contactează boala, de obicei, în primii ani de viață.

#### Profilaxie

Profilaxia postexpunere la o persoană nevaccinată: imunoglobuline specifice hepatitei B (HBIG) 0,06 mL/kg i.m. imediat după înțepătura cu acul de seringă până la 14 zile după expunere sexuală, în combinație cu vaccin pentru HBV. Pentru expunerea perinatală a copiilor născuți de mame AgHB<sub>s</sub>-pozitive, trebuie administrată HBIG 0,05 mL i.m. în coapsă, imediat după naștere, urmat de programul complet de vaccinare care să înceapă în primele 12 ore de viață. Profilaxia preexpunere: vaccin antihepatitic B recombinat i.m. (doza depinde de preparat, de vârsta persoanei și dacă aceasta face dializă); se administrează la 0,1 și 6 luni în mușchiul deltoid, nu în gluteus. Sunt vizate persoanele cu risc crescut (de exemplu, lucrători din domeniul medical, persoanele cu parteneri



sexuali multipli, consumatorii de droguri intravenoase, pacienții care fac hemodializă, hemofilicii, persoanele care locuiesc împreună cu purtătorii de AgHB<sub>s</sub>, precum și partenerii sexuali ai acestora, persoane care călătoresc în zone endemice, copiii nevaccinați < 18 ani). În Statele Unite sunt vaccinați toți copiii.

### ■ HEPATITA C (HCV)

Este produsă de un virus asemănător flavivirusurilor, cu un genom ARN format din > 9000 de nucleotide (similar virusului febrei galbene sau virusului febrei Dengue); heterogenitate genetică. Perioada de incubație este de 7-8 săptămâni.

#### Evoluție clinică

De obicei, ușoară, caracterizată de creșterea fluctuantă a nivelurilor aminotransferazei serice; > 50% dintre cazuri se cronicizează, iar 20% evoluează spre ciroză.

#### Diagnostic

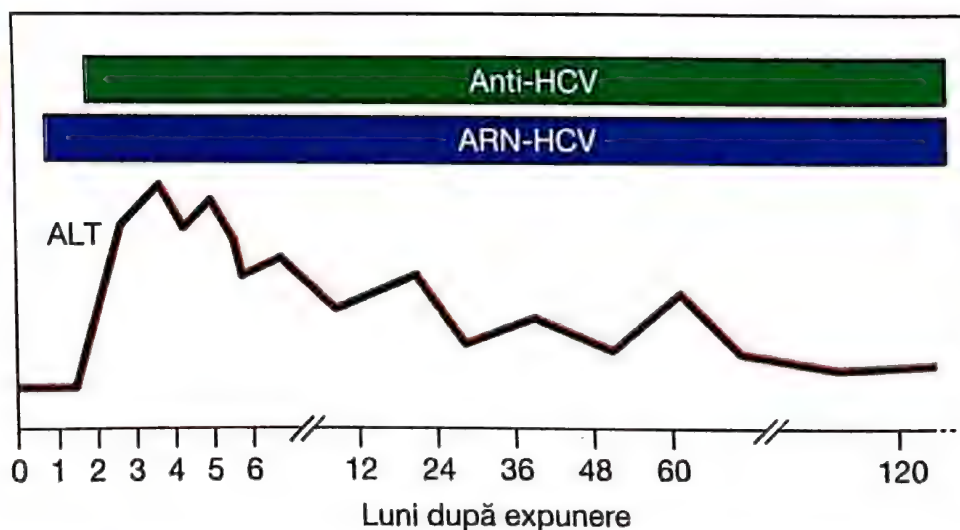
Se bazează pe detectarea anticorpilor anti-HVC în ser. Se folosește în mod curent a treia generație de teste imunologice care detectează anticorpii împotriva proteinelor nucleocapsidice, din regiunile NS3 și NS5. Cel mai sensibil indicator al HCV este ARN HCV (Fig. 163-3).

#### Epidemiologie

Peste 90% dintre cazurile de hepatită acută asociate cu transfuziile de sânge sunt de tip C. 50% dintre cazurile raportate de hepatită C sunt legate de administrarea i.v. de droguri. Există date puține în legătură cu transmiterea acestuia pe cale sexuală sau perinatală.

#### Profilaxie

Profilaxia se bazează pe: excluderea donatorilor de sânge plătiți, testarea sângelui donat, testarea sângelui donat pentru anticorpi anti-HVC. Anticorpi anti-HVC detectați prin teste enzimatiche în sângele donatorilor care au nivelul ALT normal este adeseori fals pozitiv (30%); rezultatul trebuie confirmat prin evaluarea ARN HCV în ser.



**FIGURA 163-3** Schemă a caracteristicilor de laborator tipice în timpul hepatitei C acute evoluând către cronicizare. Apariția ARN-ului HCV este primul eveniment detectabil care precede creșterea nivelului seric al alanin-aminotransferazei (ALT) și apariția de anticorpi anti-HCV.

## ■ HEPATITA D (HDV, AGENT DELTA)

Agentul hepatitic delta sau virusul hepatic D este un virus defect care necesită pentru replicare HBV; fie produce o coinfecție cu HBV, fie suprainfecție la un purtător cronic HBV. Crește severitatea infecției HBV (acelerează evoluția de la hepatită cronică la ciroză și ocazional la hepatită acută fulminantă).

### Diagnostic

Se bazează pe detectarea anticorpilor anti-HDV în ser (hepatita D acută – frecvent titru scăzut și tranzitor); hepatita D cronică – în titru înalt, care se menține.

### Epidemiologie

În țările mediteraneene, este endemică printre purtătorii HBV, boala fiind transmisă predominant pe cale nepercutantă. În zonele neendemice (de exemplu, nordul Europei, Statele Unite), HDV se transmite pe cale percutantă la purtătorii de AgHBs care utilizează droguri i.v. sau prin transfuzie de sânge la hemofilici și, mai rar, la purtătorii de AgHBs homosexuali.

### Profilaxie

Se bazează pe vaccinare antihepatită B (cu excepția purtătorilor de AgHB<sub>s</sub>).

## ■ HEPATITA E (HEV)

Este cauzată de un virus de 29-32 nm, care pare să fie legat de calcivirusuri. Se transmite pe cale enterică și este responsabilă de epidemiile de hepatită transmise prin apă în India, o parte din Asia și Africa, precum și în America Centrală. Este o boală autolimitantă cu rata de mortalitate crescută (10-20%) la gravide.

### TRATAMENT Hepatita virală

Activitatea fizică nu este interzisă; se recomandă o dietă bogată în calorii (adesea tolerată cel mai bine dimineața); în caz de vărsături abundente, se recomandă hidratare i.v., iar pentru prurit sever, colistiramină până la 4 g p.o. x 4/zi; sunt contraindicate medicamentele care se metabolizează la nivelul ficatului. Terapia cu glucocorticoizi nu are valoare în hepatita virală acută. În cazul insuficienței hepatice fulminante și a encefalopatiei de gradul III-IV, se recomandă transplantul hepatic, (În unele cazuri de HBV acută severă, lamivudina a fost eficientă. Majoritatea specialiștilor recomandă terapie antivirală pentru HBV acută severă (Cap. 164). Meta-analizele și trialurile clinice de mici dimensiuni au arătat că tratamentul HVC acute cu interferon  $\alpha$  este eficient prin reducerea ratei de cronicizare. Pe baza acestor date, mulți specialiști susțin că hepatita acută C poate fi tratată pe o perioadă de 24 de ore cu cel mai bun tratament disponibil astăzi, utilizat în tratamentul hepatitei C cronice (Cap. 164).

## HEPATITA TOXICĂ ȘI HEPATITA INDUSĂ DE MEDICAMENTE

### ■ DEPENDENȚĂ DE DOZĂ (HEPATOXINE DIRECTE)

Debutul se produce în 48 de ore, are loc cu regularitate previzibilă; se caracterizează prin necroză perivenule hepatice terminale (de exemplu, tetracolorura de carbon, derivații de benzen, ciupercile otrăvitoare, acetaminofenul) sau steatoză microveziculară (de exemplu, tetraciline, acid valproic).



## ■ REACȚII IDIOSINCRIZICE

Răspunsul nu este dependent de doză și poate avea loc în orice moment; afectează un număr redus dintre persoanele expuse și se poate asocia cu febră, erupții, artralгии, eozinofilie. În multe cazuri, mecanismele pot implica metaboliți toxici, posibil determinate genetic (de exemplu, izoniazida, halotanul, fenitoina, metildopa, carbamazepina, diclofenacul, oxacilina, sulfonamidele).

### TRATAMENT Hepatita toxică și hepatita indusă de medicamente

Include tratamentul de susținere ca în hepatita virală, eliminarea agentului suspectat, lavaj gastric și administrarea de cărbune activat sau colestiramină. Dacă este necesar, se face transplant hepatic. În intoxicația cu acetaminofen este disponibil un tratament specific cu compuși sulfhidril (de exemplu, N-acetilcisteină) care par să acționeze prin furnizarea de grupări sulfhidril care se leagă de metaboliții toxici sau prin stimularea sintezei glutatationului hepatic. Tratamentul trebuie inițiat în maximum 8 ore de la ingestie, dar poate fi eficient chiar dacă se administrează la 24-36 de ore de la expunere.

## INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ

Se caracterizează prin necroză hepatică masivă cu afectarea stării de conștiință care apare la maximum 8 săptămâni de la debutul îmbolnăvirii.

### ■ ETIOLOGIE

Etiologia include: infecții [virale: HAV, HBV, HCV (rar), HDV, HEV, bacteriene, rickettsii, parazitare], medicamente și toxine, ischemie (șoc), sindromul Budd-Chiari, hepatită cronică activă idiopatică, boala Wilson acută, sindroame cu steatoză microveziculară (sindromul Reye, ficatul gras acut de sarcină).

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice sunt: neuropsihice (delir, modificări de personalitate, stupor, comă), edem cerebral – sugerat prin tumefacție profuză, instabilitate hemodinamică, tahiaritmii, febră, papiledem, rigiditate de decerebrare (deși pot să lipsească), icter profund, tulburări de coagulare, sângerări, insuficiență renală, tulburări hidro-electrolitice, hipoglicemie, pancreatită acută, insuficiență cardiorespiratorie, infecții bacteriene și infestații fungice.

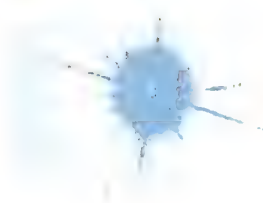
### ■ INDICATORI DE PROGNOSTIC GRAV

Indicatorii de prognostic grav sunt: vârsta < 10 ani sau > 40 de ani, anumite etiologii (de exemplu, halotan, hepatită C), durata icterului > 7 zile înainte de instalarea encefalopatiei, bilirubină serică > 300  $\mu\text{mol/L}$  (> 18 mg/dL), comă (supraviețuire < 20%), reducerea rapidă a dimensiunilor ficatului, insuficiență respiratorie, prelungire marcată a TP, nivelul factorului V < 20%. În intoxicația cu acetaminofen, prognosticul grav este sugerat de pH-ul sanguin < 7,30, creatinina serică > 266  $\mu\text{mol/L}$  (> 3 mg/dL), TP prelungit.

### TRATAMENT Insuficiența hepatică acută

Adeseori este necesară intubarea orotraheală. Se monitorizează glucoza serică – i.v., D10 sau D20 dacă se impune. Pentru prevenirea hemoragiei GI, se administrează antagoniști ai receptorilor  $H_2$  și antiacide (menținerea pH-ului gastric  $\geq 3,5$ ). În multe centre se monitorizează presiunea intracra

niană – este mult mai sensibilă decât CT în detectarea edemului cerebral. Eficiența dexametazonei în tratamentul edemului cerebral este încă neclară; manitolul administrat i.v. pare să fie benefic. Transplantul de ficat trebuie luat în considerare la pacienții cu encefalopatie gradul III-IV și cu alți indicatori de prognostic grav.



Pentru mai multe informații, vezi Dienstag J. L.: Acute Viral Hepatitis, cap. 304, p. 2537, și Dienstag J. L.: Toxic and Drug-Induced Hepatitis, cap. 305, p. 2558, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 164

### Hepatita cronică



Hepatita cronică cuprinde un grup de afecțiuni caracterizate printr-o reacție inflamatorie hepatică cronică, care durează cel puțin 6 luni.

#### PREZENTARE GENERALĂ

##### ■ ETIOLOGIE

Cauzele pot fi: hepatită virală B (HBV), hepatică virală C (HCV), hepatită virală D (HDV, agentul delta), medicamente (metildopa, nitrofurantoină, izoniazidă, dantrolen), hepatita autoimună, boala Wilson, hemocromatoza, deficitul de  $\alpha_1$ -antitripsină.

##### ■ CLASIFICARE HISTOLOGICĂ

Hepatita cronică poate fi clasificată în funcție de grad și în funcție de stadiu. Gradul reprezintă aprecierea histologică a activității necrotice și inflamatorii, și se bazează pe examinarea biopsiei hepatice. Stadiul hepatitei cronice reflectă nivelul progresiei bolii și se bazează pe gradul fibrozei (vezi tabelul 306-2, p. 2568, în HPIM-18).

##### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Caracteristicile clinice variază foarte mult, de la creșterea asimptomatică a nivelului seric al aminotransferazelor până la hepatita acută manifestă, chiar hepatită fulminantă. Simptomele frecvente sunt: oboseală, stare generală alterată, anorexie, subfebrilitate; icterul apare în formă severă de boală. Unii pacienți se prezintă la medic având complicații ale cirozei: ascită, sângerarea varicelor esofagiene, encefalopatie, coagulopatie și hipersplenism. În HBV sau HCB cronică sau în hepatita autoimună por predomina manifestările extra-hepatice.

#### HEPATITA CRONICĂ B

Riscul de cronicizare a unei hepatite acute B la persoanele imunocompetente este de 1-2%, dar este mai mare la gazdele imunocompromise. Spectrul caracteristicilor clinice variază: antigenemie asimptomatică, hepatită cronică, ciroză, cancer hepatocelular; faza timpurie se asociază adesea cu continuarea



simptomelor hepatitei, niveluri serice ale aminotransferazei, prezența în ser a AgHB<sub>e</sub> și a ADN-ului HBV; la unii pacienți, faza tardivă se poate asocia cu o ameliorare clinică și biochimică, dispariția AgHB<sub>e</sub> și a ADN-ului HBV, apariția anticorpilor anti-AgHB<sub>e</sub> în ser și integrarea ADN-ului HBV în genomul hepatocitului gazdă. În țările din bazinul Mării Mediterane, în Europa, ca și în Asia, s-a descris o variantă frecventă caracterizată prin ADN HBV ușor detectabil, dar fără AgHB<sub>e</sub> (anti-AgHB<sub>e</sub> reactiv). Majoritatea acestor cazuri sunt determinate de o mutație în regiunea pre-C a genomului HBV, care împiedică sinteza AgHB<sub>e</sub> (poate apărea pe parcursul evoluției infecției cronice cu virus B tip – sălbatic ca rezultat al presiunii imune și poate fi una dintre cauzele hepatitei fulminante tip B). Hepatita cronică B va determina în final ciroza în 25-40% dintre cazuri (în special la pacienții suprainfectați cu HDV sau cu mutații pre-C) și carcinom hepato-celular la majoritatea pacienților (în special când infecția cronică s-a instalat în copilărie).

### ■ MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE (HEPATITA MEDIATĂ DE COMPLEXE IMUNE)

Acestea includ: erupții, urticarie, artrită, vasculită asemănătoare poliarteritei nodoase, polineuropatie, glomerulonefrită.

#### TRATAMENT Hepatita cronică B

Astăzi sunt aprobate șapte medicamente pentru tratamentul hepatitei cronice B: interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferon pegilat (PEG-IFN), lamivudină, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudină și tenofovir (vezi Tabelul 164-1). IFN- $\alpha$  a fost înlocuit cu PEG-IFN. În Tabelul 164-2 sunt listate recomandările pentru tratamentul HBV cronice.

### HEPATITA CRONICĂ C

Hepatita C posttransfuzională și cea sporadică sunt urmate de cronicizare în aproximativ 50-70% dintre cazuri. Este o hepatită cronică relativ ușoară din punct de vedere clinic, cu creșteri modeste ale activității aminotransferazelor; hepatita cronică ușoară la biopsia hepatică. Manifestările extrahepatice includ: crioglobulinemia, porfirie cutanată tardivă, glomerulonefrita membrano-proliferativă și sialadenita limfocitară. Diagnosticul este confirmat prin detectarea anticorpilor anti-HVC în ser. Poate evolua către ciroză în  $\geq 20\%$  dintre cazuri după 20 de ani.

#### TRATAMENT Hepatita cronică C

Tratamentul trebuie luat în considerare la pacienții cu ARN HCV detectabil în ser și dovezi bioptice cel puțin de hepatită cronică moderată (fibroză portală sau punți de fibroză). Medicamentele utilizate în mod curent în tratamentul HCV, ca și dozajul și durata administrării, depind de genotipul HCV (vezi, Tabelele 164-3 și 164-4). La pacienții cu genotip 1, PEG IFN/ribavirină trebuie combinat cu un inhibitor de protează (boceprevir, telaprevir). Inhibitorii de protează nu se utilizează niciodată singuri din cauza dezvoltării rezistenței. Întrucât inhibitorii de protează HVC disponibili în prezent nu au fost studiați decât la pacienții cu genotip 1, utilizarea lor nu este recomandată (vezi Tabelul 164-3).

**TABELUL 164-1** COMPARAȚIE ÎNTRE TRATAMENTUL CU INTERFERON PEGILAT (PEG IFN), LAMIVUDINĂ, ADEFOVIR, ENTECAVIR, TELBIVUDINĂ ȘI TENOFOVIR PENTRU HEPATITA CRONICĂ B<sup>a</sup>

Caracteristică	PEG IFN <sup>b</sup>	Lamivudină	Adefovir	Entecavir	Telbivudină	Tenofovir
Cale de administrare	Injectie subcutanată	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Durata tratamentului <sup>c</sup>	48-52 săptămâni	≥ 52 de săptămâni	≥ 48 de săptămâni	≥ 48 de săptămâni	≥ 52 de săptămâni	≥ 48 de săptămâni
Tolerabilitate	Slab tolerat	Bine tolerat	Bine tolerat, se recomandă monitorizarea creatininei	Bine tolerat	Bine tolerat	Bine tolerat, se recomandă monitorizarea creatininei
Seroconversia AgHB <sub>e</sub>						
tratament 1 an	18-20%	16-21%	12%	21%	22%	21%
tratament > 1 an	NA	până la 50% 5 ani	43% 3 ani <sup>d</sup>	31% 2 ani 39% 3 ani	30% 2 ani	27% 2 ani
Reducerea ADN HBV log <sub>10</sub>						
AgHB <sub>e</sub> -reactiv	4,5	5,5	Mediană 3,5-5	6,9	6,4	6,2
AgHB <sub>e</sub> -negativ	4,1	4,4-4,7	Mediană 3,5-3,9	5,0	5,2	4,6

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 164-1** COMPARAȚIE ÎNTRE TRATAMENTUL CU INTERFERON PEGILAT (PEG IFN), LAMIVUDINĂ, ADEFOVIR, ENTECAVIR, TELBIVUDINĂ ȘI TENOFOVIR PENTRU HEPATITA CRONICĂ B<sup>a</sup> (CONTINUARE)

Caracteristică	PEG IFN <sup>b</sup>	Lamivudină	Adefovir	Entecavir	Telbivudină	Tenofovir
PCR ADN HBV (< 300-400 copii/mL; < 1000 copii (mL pentru adenofovir și de un an AgHB <sub>e</sub> -reactiv)						
AgHB <sub>e</sub> -reactiv	10-25%	36-44%	13-21%	67% (91%/4 ani)	60%	76%
AgHB <sub>e</sub> -negativ	63%	60-73%	48-77%	90%	88%	93%
Normalizarea ALT după un an						
AgHB <sub>e</sub> -reactiv	39%	41-75%	48-61%	68%	77%	68%
AgHB <sub>e</sub> -negativ	34-38%	62-79%	48-77%	78%	74%	76%
AgHB <sub>s</sub> dispărut după un an	3-4%	≤1%	0%	2%	<1%	3%
AgHB <sub>s</sub> dispărut după 2 ani	12% după 5 ani 1 an tratament	nu există date	5% la 5 ani	5%	nu există date	6%
Ameliorare din punct de vedere histologic (≥ 2 puncte reducere a HAI) la 1 an						
AgHB <sub>e</sub> -reactiv	38% la 6 luni	49-62%	53-68%	72%	65%	74%
AgHB <sub>e</sub> -negativ	48% la 6 luni	61-66%	64%	70%	67%	72%

Rezistență virală	Nu	15-30% la 1 an	Nu la 1 an	$\leq 1\%$ la 1 an <sup>e</sup>	Până la 5% la 1 an	0% la 1 an
		70% la 5 ani	29% la 5 ani	1,2% la 5 ani <sup>e</sup>	Până la 22% la 2 ani	0% la 3 ani
Costuri (\$) pentru 1 an	Aproximativ 18 000	Aproximativ 2 500	Aproximativ 6 500	Aproximativ 8 700 <sup>f</sup>	Aproximativ 6 000	Aproximativ 6 000

<sup>a</sup> În general, această comparație se bazează pe datele obținute în studiul clinic al fiecărui medicament testat individual versus placebo; deoarece, cu rare excepții, nu se bazează pe testarea head-to-head a acestor medicamente, avantajele și dezavantajele relative trebuie interpretate cu precauție.

<sup>b</sup> Deși tratamentul standard cu IFN- $\alpha$ , administrat zilnic sau de trei ori pe săptămână, este aprobat ca terapie pentru hepatita cronică B, el a fost înlocuit cu PEG IFN, care se administrează o dată pe săptămână și este mult mai eficient. IFN standard nu este mai avantajos ca PEG-IFN.

<sup>c</sup> Durata tratamentului în trialurile clinice; utilizarea în practica clinică poate varia.

<sup>d</sup> Din cauza unei erori de randomizare generate de computer, care a dus la administrări greșite de medicamente versus placebo în al doilea an de studiu clinic al tratamentului, frecvența sero-conversiei AgHB<sub>e</sub> după primul an este o estimare (analiza Kaplan-Meier) bazată pe un subgrup mic în care adenovirul a fost administrat corect.

<sup>e</sup> 7% în timpul unui an de tratament (43% la 4 ani) la pacienții rezistenți la lamivudină.

<sup>f</sup> Aproximativ 17 400 pentru pacienții rezistenți la lamivudină.

**Abrevieri:** ALT, alaninaminotransferază; HAI, index de activitate histologică; AgHB<sub>e</sub>, antigenul e al virusului hepatic B; AgHB<sub>s</sub>, antigenul de suprafață al hepatitei B; AgHB, hepatită cu virus B; PEG IFN, interferon pegylat; PCR, reacție de polimerizare în lanț.



**TABELUL 164-2 RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE B<sup>a</sup>**

Status AgHB <sub>e</sub>	Clinic	ADN HBV (UI/mL)	ALT	Recomandări
AgHB <sub>e</sub> -reactiv	<sup>b</sup>	$> 2 \times 10^4$	$\leq 2 \times \text{ULN}^d$	Fără tratament, monitorizare. La pacienții $> 40$ de ani, cu istoric familial de carcinom hepatocelular și/sau ALT persistent, biopsia hepatică poate fi utilă în decizia de tratament.
	Hepatită cronică	$> 2 \times 10^4$ <sup>d</sup>	$> 2 \times \text{ULN}^d$	Tratament <sup>d</sup>
	Ciroză compensată	$> 2 \times 10^3$	$< 2 \times \text{ULN}$	Tratament <sup>e</sup> cu agenți orali, nu PEG IFN
		$< 2 \times 10^3$	$> \text{ULN}$	Se ia în considerare tratamentul <sup>f</sup>
AgHB <sub>e</sub> -negativ	Ciroză decompensată	Detectabil	$< \text{sau} > \text{ULN}$	Tratament <sup>e</sup> cu agenți orali <sup>g</sup> , nu PEG IFN; recomandare pentru transplant hepatic
		Nedetectabil	$< \text{sau} > \text{ULN}$	Observație; recomandare pentru transplant hepatic
	<sup>b</sup>	$\leq 2 \times 10^3$	$\leq \text{ULN}$	Purtător inactiv; nu este necesar tratamentul
	Hepatită cronică	$> 10^3$	$1-2 \times \text{ULN}^d$	Se ia în considerare biopsia hepatică; se recomandă tratament dacă biopsia arată inflamație moderată sau severă, ori inflamație
	Hepatită cronică	$> 10^4$	$> 2 \times \text{ULN}^d$	Tratament <sup>h, i</sup>
	Ciroză compensată	$> 2 \times 10^3$	$< \text{sau} > \text{ULN}$	Tratament <sup>e</sup> cu agenți orali, nu PEG IFN
		$< 2 \times 10^3$	$> \text{ULN}$	Se ia în considerare tratamentul <sup>f</sup>

Ciroză decompensată

Detectabil

< sau > ULN

Tratament<sup>b</sup> cu agenți orali<sup>g</sup>, nu PEG IFN; se recomandă transplantul de ficat

Nedetectabil

< sau > ULN

Observați, eventual transplant hepatic

<sup>a</sup> Pe baza indicațiilor practice emise de American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Cu excepția notelor de subsol, aceste indicații sunt similare celor emise de European Association for the Study of Liver (EASL).

<sup>b</sup> Bolile hepatice au tendința de a fi ușoare sau inactive clinic; la cei mai mulți dintre acești pacienți nu este necesară biopsia hepatică.

<sup>c</sup> Acest pattern este comun în primele decade de viață la pacienții asiatici infectați la naștere.

<sup>d</sup> Conform indicațiilor EASL, se recomandă tratament dacă ADN HBV este  $> 2 \times 10^3$  UI/mL și ALT  $> \text{ULN}$ .

<sup>e</sup> Unul dintre medicamentele orale puternice cu barieră înaltă a rezistenței (entecavir sau tenofovir) sau PEG IFN poate fi utilizat ca tratament de primă linie (vezi textul). Acești agenți orali, dar nu PEG-IFN, trebuie utilizați pentru pacienții intoleranți/refractari la tratament sau imunocompromiși. PEG-IFN se administrează săptămânal prin injecție s.c., timp de un an; agenții orali se administrează zilnic pe perioadă nedefinită sau cel puțin 6 luni după seroconversia AgHB<sub>e</sub>.

<sup>f</sup> Conform ghidurilor C8M, pacienții cu ciroză compensată și ADN HBV detectabil la orice nivel, chiar și cu ALT normală, sunt candidați pentru terapie. Mulți autori tratează pe perioadă nedefinită, chiar în forma cu AgHB<sub>e</sub> pozitiv după conversia AgHB<sub>s</sub>.

<sup>g</sup> Deoarece apariția rezistenței poate determina pierderea beneficiilor antivirale și determinarea mai accentuată în ciroza decompensată, se recomandă un tratament de rezistență minimă – entecavir sau tenofovir – în monoterapie sau terapie combinată cu lamivudină (sau telbudevină) plus adenofovir. Tratamentul trebuie instituit de urgență.

<sup>h</sup> Din cauză că seroconversia AgHB<sub>e</sub> nu este o opțiune, scopul tratamentului este supresia ADN HBV și menținerea unui nivel normal al ALT. PEG IFN se administrează prin injecție s.c. săptămânal, timp de un an; se recomandă precauție în intervalul de 6 luni după tratament pentru a defini un răspuns susținut, deoarece majoritatea acestor răspunsuri sunt pierdute ulterior. Agenții orali, entecavir sau tenofovir, se administrează zilnic, de obicei pe perioadă nedefinită sau, foarte rar, până când răspunsul virologic și biochimic sunt însoțite de seroconversia AgHB<sub>s</sub>.

<sup>i</sup> În cazul pacienților vârstnici și la cei cu tromboză avansată, se ia în considerare scăderea pragului ADN HBV la  $> 2 \times 10^3$  UI/mL.

**Abrevieri:** ALT, alaninaminotransferază; AgHB<sub>e</sub>, antigenul e al virusului hepatic B; AgHB<sub>s</sub>, antigenul de suprafață al hepatitei B; HBV, virusul hepatitei B; PEG IFN, interferon pegylat; ULN, limita superioară a normalului.



**TABELUL 164-3 INTERFERON PEGILAT  $\alpha$ -2A ȘI  $\alpha$ -2B PENTRU HEPATITA CRONICĂ C**

	IFN PEG $\alpha$ -2b	IFN PEG $\alpha$ -2a
Dimensiunile PG	12 Kda linlar	40 kDa ramificat
Timp de înjumătățire de eliminare	54 de ore	65 de ore
Clearance	725 mL/oră	60 mL/oră
Doză	1,5 $\mu$ g/kg corp	180 $\mu$ g
Depozitare	Temperatura camerei	Refrigerat
Doză de ribavirină		
Genotip 1 <sup>c</sup>	800-1400 mg <sup>a</sup>	800-1200 mg <sup>b</sup>
Genotip 2/3	800 mg	800 mg
Durata tratamentului		
Genotip 1 <sup>c</sup>	48 de săptămâni	48 de săptămâni
Genotip 2/3	48 de săptămâni <sup>d</sup>	24 de săptămâni <sup>d</sup>
Eficacitatea tratamentului combinat <sup>e</sup>	54%	56%
Genotip 1 <sup>c</sup>	40-42%	41-51%
Genotip 2/3	82%	76-78%

<sup>a</sup> În studiul efectuat cu PEG IFN  $\alpha$ -2b plus ribavirin, tratamentul optim s-a dovedit 1,5  $\mu$ g de PEG IFN plus 800 mg ribavirin; totuși, o analiză ulterioară a acestui studiu a arătat că o doză mai mare de ribavirin ar fi mai eficientă. În trialurile ulterioare cu PEG IFN  $\alpha$ -2b și ribavirin efectuate pe pacienți cu genotip 1, a fost acceptată doza de ribavirin din ziua următoare: 800 mg pentru pacienții < 65 kg, 1 000 mg pentru pacienții > 65-85 kg, 1 200 mg pentru cei > 85 kg și 1 400 mg pentru cei care cântăresc > 105 kg.

<sup>b</sup> 1 000 mg pentru pacienții cu greutate > 75 kg; 1 200 mg pentru cei cu greutate  $\geq$  75 kg.

<sup>c</sup> Pe baza tratamentului pe bază de PEG IFN/ribavirin, fără inhibitori cu protează.

<sup>d</sup> În trialul pentru PEG IFN  $\alpha$ -2b plus ribavirin, toți pacienții au fost tratați 48 de ore; cu toate acestea, date obișnuite din alte studii cu IFN și alte tipuri PEG IFN demonstrează că 24 de săptămâni sunt suficiente pentru pacienții cu genotipul 1 și 3. Pentru pacienții cu genotip 3 care suferă de ciroză sau fibroză avansată, care sunt genotip 2 sau 3, și/sau nivel crescut de ARN HCV, se preferă administrarea pe o perioadă de 48 de săptămâni.

<sup>e</sup> Încercările de comparare ale celor două preparate PEG IFN pe baza rezultatelor trialurilor clinice sunt influențate de diferențele între aceste studii rezultate din detaliile metodologice (doze diferite de ribavirin, metode diferite de înregistrare a depresiei și alte efecte secundare) și de compoziția populației ei implicate în studiu (proporție diferită a cirozei/fibrozei, proporție SUA/alte țări, greutatea medie, proporția genotipului 1 și proporția celor cu nivel înalt al ARN HCV). În comparația directă a celor două preparate PEG IFN în trialul IDEAL raportat în anul 2009, cele două medicamente au fost comparate din punct de vedere al tolerabilității și al eficacității. PEG IFN  $\alpha$ -2b a fost administrat săptămânal în doză de 10  $\mu$ g/kg corp sau 1,5  $\mu$ g/kg corp, iar PEG IFN  $\alpha$ -2a a fost administrat în doză fixă săptămânală de 180  $\mu$ g. Pentru PEG IFN  $\alpha$ -2b, doza zilnică de ribavirin variază între 800 și 1400 mg/kg corp<sup>a</sup>, în timp ce pentru PEG IFN  $\alpha$ -2a, doza zilnică de ribavirin variază între 1000 și 1200 mg/kg corp<sup>b</sup>. Pentru cele două brațe ale studiului PEG IFN  $\alpha$ -2b, reducerea dozei de ribavirin pentru efectele secundare asociate s-a făcut cu 200-400 mg; pentru PEG IFN  $\alpha$ -2a, doza de ribavirin a fost redusă cu 600 mg în caz de intoleranță. Răspunsul virologic susținut a apărut în 38,0% la grupul cu doză mică de PEG IFN  $\alpha$ -2b, cu 39,8% pentru grupul standard, cu doză completă de PEG IFN  $\alpha$ -2b și cu 40,9% pentru grupul cu PEG IFN  $\alpha$ -2a.

**Abrevieri:** PEG, polietilen glicol; PEG IFN, interferon pegilat; ARN HCV, ARN-ul virusului hepatic C.

## **TABELUL 164-4 INDICAȚII ȘI RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN HEPATITA C CRONICĂ**

### **Indicații standard pentru tratament**

ARN HCV detectabil (cu sau fără creșterea nivelului ALT)

Fibroză portală (cu punți conjunctive sau hepatită moderată până la severă la biopsia hepatică)

### **Recomandări pentru reluarea tratamentului**

Genotip 1

Recădere, răspuns parțial sau absența răspunsului la un tratament anterior standard cu IFN în monoterapie sau în combinație standard IFN/ribavirin sau PEG IFN/ribavirin

Tratament cu PEG IFN/ribavirin plus inhibitori de protează (vezi mai jos)

Genotip 2, 3, 4

Recăderi după un tratament standard cu IFN sau combinație standard IFN/ribavirin

Tratamentul cu PEG IFN plus ribavirin

Lipsă de răspuns la un tratament standard cu IFN sau o combinație standard IFN/ribavirin

Tratamentul cu PEG IFN plus ribavirin – mai multe șanse de a obține un răspuns virologic susținut la pacienții caucazieni care au urmat un tratament anterior cu ribavirin, cu niveluri bazale scăzute ale ARN HCV, cu o reducere de  $2\text{-log}_{10}$  a ARN HCV în cursul tratamentului anterior, cu genotip 2 sau 3, și fără reducerea dozei de ribavirin.

### **Decizii de management pentru tratamentul antiviral**

Copil (vârsta < 18 ani) – nu se recomandă tratament cu inhibitori de protează

Vârsta > 60 de ani

Hepatită ușoară la biopsia hepatică

Bolnavi cu insuficiență renală gravă

### **Terapie recomandată de menținere pe termen lung**

Vasculită crioglobulinemică asociată cu hepatita C cronică

**Nu este recomandată terapia de menținere pe termen lung în cazul lipsei de răspuns**

**Nu este recomandată terapie antivirală în caz de:**

Ciroză decompensată

Sarcină (ribavirinul are efecte teratogene)

Contraindicații la medicament

### **Scheme terapeutice**

HCV genotip 1

Tratamentul cu PEG IFN- $\alpha$  2b 180 mg/săptămână plus ribavirin 1000 mg/zi (greutate < 75 kg) la 1200 mg/zi (greutate  $\geq$  75 kg) sau

PEG IFN- $\alpha$  2b 1,5  $\mu$ g/kg/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi (doza utilizată în studiile clinice, dar dozele mai crescute de mai sus sunt recomandate pentru ambele tipuri de tratament cu PEG IFN)

(continuare pe pagina următoare)



## TABELUL 164-4 INDICAȚII ȘI RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN HEPATITA C CRONICĂ (CONTINUARE)

### Scheme terapeutice

Plus unul dintre următorii inhibitori de protează:

Boceprevir 800 mg x 3/zi, început după un tratament de 4 săptămâni cu PEG IFN/ribavirin

- Pacienții cu ARN HCV nedetectabil la 8 și 24 de săptămâni trebuie să primească terapie triplă (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) în săptămâna 28 (4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin, apoi 24 săptămâni de tratament triplu). Dacă ARN HCV este detectabil la 4 săptămâni, continuarea tratamentului 48 de săptămâni (4 săptămâni cu PEG IFN/ribavirin, apoi 44 săptămâni de tratament triplu) poate crește rata răspunsului susținut.
- Pacienții cu ARN HCV detectabil la 8 săptămâni și nedetectabil la 24 de săptămâni necesită triplă terapie (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) 36 de săptămâni (4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin, apoi 32 săptămâni de triplă terapie), urmat de încă 12 săptămâni de tratament cu PEG IFN/ribavirin, astfel încât tot tratamentul durează 48 de săptămâni.
- Pacienții cu ciroză *naivi* și cu ARN HCV nedetectabil în săptămânile 8 și 24 trebuie să continue terapia triplă (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) 48 de săptămâni (4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin, apoi 44 săptămâni de triplă terapie).

Telaprevir 750 mg x 3/zi fără încărcare inițială cu PEG IFN/ribavirin.

- Pacienții cu ARN HCV nedetectabil la 4 și 12 săptămâni trebuie să primească terapia triplă (PEG IFN/ribavirin, telaprevir) 12 săptămâni, apoi PEG IFN și ribavirin pentru încă 12 săptămâni, în total 24 de săptămâni.
- Pacienții cu ciroză *naivi* și cu ARN HCV nedetectabil la 4 și 12 săptămâni trebuie să primească triplă terapie timp de 12 săptămâni, apoi PEG IFN, ribavirin pentru încă 36 de săptămâni, deci tratamentul durează 48 de săptămâni.

HCV genotip 1 la care inhibitorii de protează nu sunt disponibili sau sunt contraindicați – 48 de săptămâni de tratament

PEG IFN- $\alpha$  2a 180  $\mu$ g/kg/săptămână plus ribavirin 1000 mg/zi (greutate < 75 kg) la 1200 mg/zi (greutate  $\geq$  75 kg) sau

PEG IFN- $\alpha$  2b 1,5  $\mu$ g/kg/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi (doza utilizată în studiile clinice, dar dozele mai crescute de mai sus sunt recomandate pentru ambele tipuri de PEG IFN)

HCV genotip 4 – 48 de săptămâni de tratament

PEG IFN- $\alpha$  2b 1,5  $\mu$ g/kg/săptămână plus ribavirin 1000 mg/zi (greutate < 75 kg) la 1200 mg/zi (greutate  $\geq$  75 kg) sau

PEG IFN- $\alpha$  2b 1,5  $\mu$ g/kg/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi (doza utilizată în studiile clinice, dar dozele mai crescute de mai sus sunt recomandate pentru ambele tipuri de PEG IFN)

- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții la care nu se obține un răspuns virologic până în săptămâna 12

## **TABELUL 164-4 INDICAȚII ȘI RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN HEPATITA C CRONICĂ (CONTINUARE)**

### **Scheme terapeutice**

- Pacienții la care se obține un răspuns virologic timpuriu trebuie retestați în săptămâna 24, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă ARN HCV rămâne pozitiv.

HCV genotip 2 și 3 – 24 săptămâni de tratament

PEG IFN- $\alpha$  2a 180  $\mu$ g/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi sau

PEG IFN- $\alpha$  2b 1,5  $\mu$ g/kg/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi (la pacienții cu genotip 3 care prezintă fibroză avansată și/sau nivel crescut de ARN HCV este de preferat un tratament complet de 48 de săptămâni)

Pentru pacienții cu coinfecție HCV-HIV: 48 de săptămâni, indiferent de genotip, PEG IFN- $\alpha$  2a (180  $\mu$ g) sau PEG IFN- $\alpha$  2b (1,5  $\mu$ g/kg/ săptămână) plus ribavirin zilnic în doză de cel puțin 600-800 mg, până la doza completă de 1000-1200 mg/kg corp dacă este tolerată). Inhibitorii de protează pentru genotipul 1 nu sunt recomandați în acest grup populațional din cauza posibilei interacțiuni cu medicamentele anti-HIV.

### **Caracteristici asociate cu reducerea reacției de răspuns**

Polimorfism uninucleotidic (SNP) – alelele T (în opoziție cu alelele C) în locul IL28B

Genotip 1

ARN HCV nivel înalt (> 2 milioane de copii/mL sau > 800 000 UI/mL)

Fibroză avansată

Boală cronică

Vârstă > 40 de ani

Diversitate de cvasispecii HCV

Imunosupresie

Origine afro-americană

Origine hispanică

Obezitate

Steatoză hepatică

Rezistență la insulină, diabet zaharat de tip 2

Aderență redusă (doze scăzute de medicamente și durată redusă a tratamentului)

**Abrevieri:** ALT, alaninaminotransferază, HCV, hepatită cu virus C; IFN, interferon; PEG IFN interferon pegilat; Ui, unități internaționale (1 UI/mL este echivalent cu aproximativ 2,5 copii/mL).

Monitorizarea ARN HCV plasmatic este util în evaluarea răspunsului la tratament. Scopul tratamentului este eradicarea ARN HCV, care este prezis prin absența ARN HCV (reacție de polimerizare în lanț) la 6 luni după oprirea tratamentului („răspuns viral susținut”). Eșecul obținerii unei scăderi de 2-log a ARN HCV în săptămâna 12 de tratament („răspuns virologic timpuriu”) face puțin probabil ca terapia ulterioară să aibă ca rezultat un răspuns



virologic susținut. De aceea se recomandă ca ARN-HCV să fie măsurat la început, apoi în săptămânile 4, 12 și 24 pentru a evalua răspunsul la tratament și a ajuta în luarea deciziei privind durata tratamentului, ca și după 12 săptămâni de terapie. La pacienții cu genotip 1 care urmează tratament cu boceprevir, nivelul ARN HCV trebuie măsurat și în săptămâna 8, deoarece poate influența durata terapiei. Specialiștii consideră astăzi că această terapie trebuie stopată dacă nu se obține un răspuns virologic timpuriu.

## HEPATITA A

Deși hepatita A rareori determină insuficiență hepatică fulminantă, mult mai frecvent se produce în cazul pacienților cu boli cronice hepatice – în special la cei cu hepatită cronică tipul B și C. Vaccinul antihepatic A este imunogenic și bine tolerat la pacienții cu hepatită cronică. De aceea, pacienții cu boală hepatică cronică, în special hepatita B și C cronice, trebuie vaccinați împotriva hepatitei A.

## HEPATITELE AUTOIMUNE

### ■ CLASIFICARE

Tipul I: hepatita autoimună clasică, cu anticorpi anticelulă musculară netedă și/sau antinucleari (ANA).

Tipul II: asociată cu anticorpi antimicrozomi hepatici/renali 4 (anti-LKM), care sunt direcționați împotriva citocromului P450IID6 (observat pentru prima oară în sudul Europei). Tipul III se caracterizează prin absența ANA și anti-LKM, dar posedă anticorpi care reacționează cu citokeratina hepatocitară; din punct de vedere clinic, este similară cu hepatita autoimună Tip I. Criteriile au fost stabilite de un grup internațional de studiu pentru stabilirea diagnosticului de hepatită autoimună.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Hepatita autoimună clasică (tipul I): 80% dintre cazuri apar la femei, decada a treia a – a cincea de viață. Debut brusc (hepatită acută) la o treime dintre pacienți, iar debut insidios la două treimi; icter progresiv, anorexie, hepatomegalie, dureri abdominale, epistaxis, febră, oboseală, amenoree. Evoluează către ciroză; în lipsa tratamentului, mortalitatea la 5 ani este > 50%.

### ■ MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE

Includ: erupții, artralгии, keratoconjunctivita sicca, tiroidită, anemie hemolitică, nefrită.

### ■ MODIFICĂRI SEROLOGICE

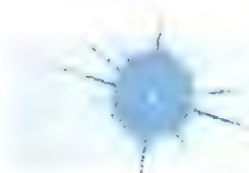
Hipergamaglobulinemie, factor reumatoid pozitiv, anticorpi antifibră musculară netedă (40-80%), ANA (20-80%), anticorpi antimitocondriali (10-20%), imunodozare enzimatică anti-HCV fals pozitivă, dar de obicei nu ARN HCV, p-ANCA atipic. Tipul II: anticorpi anti-LKM.

## TRATAMENT

### Hepatita autoimună

Tratamentul este indicat pentru forma simptomatică cu dovezi bioptice de hepatită cronică gravă (necroză), creștere marcantă a nivelului aminotransferazelor (de 5-10 ori mai mari decât normalul) și hipergamaglobulinemie. Prednisonul sau prednisolonul 30-60 mg/zi p.o. se scade cu 10-15 mg/zi în câteva săptămâni; se poate administra și azatiotropină 50 mg/zi p.o. pentru

a scădea dozele de glucocorticoizi și a evita efectele secundare ale acestora. Se monitorizează funcția hepatică lunar. Simptomele se pot ameliora rapid, dar îmbunătățirea testelor biochimice se produce după săptămâni sau luni, iar cea histologică (la leziune de hepatită cronică ușoară sau biopsie normală) după 18-24 de luni. Tratamentul trebuie continuat cel puțin 12-18 luni. Recăderile apar la cel puțin 50% dintre cazuri (reluarea tratamentului). Pentru recăderile frecvente, se ia în considerare tratament de menținere cu doze mici de glucocorticoizi sau azatioprină 2 (mg/kg corp/zi).



Pentru mai multe detalii, vezi Dienstag J. L.: Chronic Hepatitis, cap. 306, p. 2567, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 165

### Ciroza și afecțiuni hepatice induse de alcool



#### CIROZA

Ciroza reprezintă o entitate definită histopatologic, care se asociază cu un spectru larg de cauze, manifestări clinice și complicații. Giroza este caracterizată prin dezvoltarea fibrozei hepatice până la modificarea arhitecturii hepatice cu formarea de noduli regenerativi, ducând la alterarea funcției hepatice.

#### ■ CAUZE (VEZI TABELUL 165-1)

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale cirozei pot fi absente, boala fiind descoperită accidental la o intervenție chirurgicală.

**TABELUL 165-1 CAUZELE CIROZEI**

Etilism	Ciroza cardiacă
Hepatite virale cronice	Boli hepatice metabolice ereditare
Hepatita B	Hemocromatoza
Hepatita C	Boala Wilson
Hepatite autoimune	Deficitul de $\alpha_1$ -antitripsină
Steatohepatita nealcoolică	Fibroza chistică
Ciroza biliară	Ciroza criptogenică
Ciroza biliară primitivă	
Colangita sclerozantă primitivă	
Colangiopatia autoimună	



## Simptome

Simptomele cirozei includ: anorexie, grețuri, vărsături, diaree, dureri vagi în hipocondrul drept, oboseală, stare de slăbiciune, febră, icter, amenoree, impotență, sterilitate.

## Semne

Semnele cirozei sunt: elangiectazii, eritem palmar, icter, inclusiv scleral, hipertrofia glandelor parotide și lacrimale, degete hipocratice, contractură Dupuytren, ginecomastie, atrofie testiculară, hepatomegalie, ascită, sângerări gastrointestinale (de exemplu, varice esofagiene), encefalopatie hepatică.

## Exame de laborator

Examele de laborator pot evidenția: anemie [microcitară (rezultă din pierderile de sânge), macrocitară (din cauza deficitului de acid folic), hemolitică (numită sindrom Zieve)], pancitopenie (hipersplenism), timpul de protrombină prelungit, rareori CID manifestă, hiponatremie, alcaloza hipokaliemică, modificări ale glicemiei, hipoalbuminemie.

## STUDII DIAGNOSTICE

Acestea se efectuează în funcție de situația clinică. Ser: AgHB<sub>s</sub>, anticorpi anti-HB<sub>s</sub>, anti-HCV, anti-HDV, Fe, capacitatea de legare a fierului total, feritină, anticorpi antimitocondriali (AMA), anticorpi anti-fibră musculară netedă (SMA), anticorpi microzomali hepatici/renali (anti-LKM); ecografie abdominală cu studii Doppler, CT sau RMN (pot arăta ficat cirotic, splenomegalie, circulație colaterală, tromboză venoasă). Adeseori, diagnosticul definitiv depinde de biopsia hepatică (percutantă, transjugulară sau deschisă).

## COMPLICAȚII (VEZI TABELUL 165-2 ȘI CAPITOLELE. 48, 49 ȘI 166)

Sistemul de scor Child-Pugh a fost utilizat pentru a prognoasta severitatea cirozei și riscul de complicații (Tabelul 165-3).

**TABELUL 165-2 COMPLICAȚIILE CIROZEI**

Hipertensiune portală	Coagulopatii
Varice gastroesofagiene	Deficitul de factor
Gastropatie portală hipertensivă	Fibrinoliza
Splenomegalie, hipersplenism	Trombocitopenia
Ascită	Boli osoase
Peritonită bacteriană spontană	Osteopenia
Sindromul hepatorenal	Osteoporoza
Tip 1	Osteomalacia
Tip 2	Tulburări hematologice
Encefalopatia hepatică	Anemia
Sindromul hepatopulmonar	Hemoliza
Hipertensiunea portopulmonară	Trombocitopenia
Malnutriția	Neutropenia

**TABELUL 165-3 CLASIFICAREA CHILD-PUGH A CIROZELOR**

Factor	Unități	1	2	3
Bilirubină serică	μmol/L	< 34	34-51	> 51
	mg/dL	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Albumină serică	g/L	> 35	30-35	< 30
	g/dL	> 3,5	3,0-3,5	< 3,0
Timp de protrombină	Prelungire secunde	0-4	4-6	> 6
	INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascită		Fără	Ușor de controlat	Prost controlată
Encefalopatie hepatică		Fără	Minimă	Avansată

**Notă:** scorul Child-Pugh se calculează prin însumarea scorurilor a cinci factori și poate varia de la 5 la 15. Clasificarea Child-Pugh este: A (scor 5-6), B (7-9), C ( $\geq 10$ ). Decompensarea cirozei este considerată la un scor Child-Pugh  $\geq 7$  (clasa B). Acest nivel este un criteriu acceptat pentru transplantul hepatic.

### **AFECTIUNI HEPATICE INDUSE DE ALCOOL**

Consumul excesiv de alcool poate produce: ficatul gras, hepatita alcoolică și ciroza alcoolică. Decesul prin ciroză alcoolică reprezintă 40% dintre decesele cauzate de ciroză. Istoricul de consum excesiv de alcool este adeseori negat de pacient. Formele severe (hepatită, ciroză) se asociază cu ingestia a 160 g/zi de alcool pe o perioadă de 10-20 de ani; femeile sunt mai susceptibile decât bărbații și dezvoltă leziuni hepatice grave la niveluri de consum mai mici. Hepatita B și C pot fi cofactori în dezvoltarea bolii hepatice. Malnutriția poate contribui la producerea cirozei.

#### **■ FICATUL GRAS ALCOOLIC**

Adeseori se manifestă ca o hepatomegalie asimptomatică cu creșteri ușoare ale testelor biochimice hepatice. Este reversibilă la stoparea consumului de alcool; nu duce la ciroză.

#### **■ HEPATITA ALCOOLICĂ**

Severitatea clinică a hepatitei alcoolice variază de la afectări asimptomatice sau ușoare, până la insuficiență hepatică gravă cu icter, ascită, sângerări Gi și encefalopatie. Pacienții prezintă adesea anorexie, greață, vărsături, febră, icter, hepatomegalie cu sensibilitate. Ocazional, aspectul colestatic simulează obstrucția biliară. Aspartat aminotransferaza (AST) este de obicei < 400 U/L și raportul AST/ALT (alaninaminotransferază) este > 2. Pot apărea hiperbilirubinemie și leucocitoză. Diagnosticul se pune cu ajutorul biopsiei hepatice care evidențiază hepatocite cu aspect de balon, hialin alcoolic (corpui Mallory), infiltrat cu polimorfonucleare (PMN), necroza hepatocitelor, fibroză venulară pericentrală.

#### **■ ALTE CONSECINȚE METABOLICE ALE ALCOOLISMULUI**

Creșterea raportului NADH/NAD determină acidemie lactică, cetoacidoză, hiperuricemie, hipoglicemie, hipomagneziemie, hipofosfatemie. De asemenea, disfuncția mitocondrială, inducția de enzime microzomale duce la alterarea metabolismului medicamentelor, peroxidarea lipidelor, ceea ce determină lezarea



membranelor și o stare hipermetabolică; multe dintre caracteristicile hepatitei alcoolice pot fi atribuite efectelor toxice ale acetaldehidei și citokinelor (interleukinele 1 și 6, și TNF, eliberate din cauza afectării detoxificării endotoxinelor).

## ■ FACTORI DE PROGNOSTIC SEVER

În cazul bolnavilor cu afectare hepatică avansată, rata de deces la 30 de zile este > 50%. Hepatita alcoolică gravă se caracterizează prin TP > x control, bilirubina > 137  $\mu$ mol/L (> 8 mg/dL), hipoalbuminemie, azotemie. Un indice de diferențiere, calculat astfel:  $4,6 \times [\text{ține de protrombină (în secunde)} - \text{timp de control (în secunde)} + \text{bilirubină serică (mg/dL)}]$  poate fi utilizat în special pentru a-i deosebi pe cei cu prognostic nefavorabil ( $\geq 32$ ). Prezența ascitei, a sângerării varicelor, a encefalopatiei, a sindromului hepatorenal arată un prognostic sever.

## TRATAMENT Afecțiuni hepatice induse de alcool

Abstința la alcool este esențială; regimul alimentar trebuie să conțină cel puțin 1 g de proteine pe kg de greutate corporală (mai puțin dacă este prezentă encefalopatia) și 8 500-12 500 kJ (2 000-3 000 k cal); suplimentele zilnice de multivitamine, tiamină 100 mg, acid folic 1 mg. Trebuie corectate deficitul de potasiu, magneziu și fosfor. Dacă este necesar, se fac transfuzii de masă eritocitară sau plasmă. Se monitorizează glicemia (hipoglicemia este severă în boala hepatică gravă). Prednisonul (40 mg/zi p.o.) sau prednisolonul (32 mg/zi p.o.) timp de o lună pot fi benefice în hepatita alcoolică gravă cu encefalopatie (în absența sângerării Gi, insuficienței renale sau a infecției). S-a demonstrat că pentoxifilina îmbunătățește rata de supraviețuire și a dus la introducerea acestui medicament ca alternativă la glucocorticoizi în tratamentul hepatitei alcoolice severe. Transplantul hepatic poate fi o opțiune pentru pacienții cu ciroză care nu mai consumă alcool de cel puțin 6 luni.

## CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ (CBP)

CBP este o colangită intrahepatică distructivă nesupurativă, progresivă. Cei mai mulți pacienți cu CBP sunt femei, vârsta medie de apariție fiind 50 de ani. Mulți pacienți cu CBP sunt asimptomatici, boala fiind inițial detectată pe baza nivelurilor crescute ale fosfatazei alcaline serice (prognostic nefavorabil). Alți pacienți pot prezenta prurit, icter progresiv, semne ale afectării excreției bilei și, în final, ciroză și insuficiență hepatică.

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Acestea includ: prurit, stare de oboseală, icter, xantelasme, xantoame, hepatosplenomegalie, osteoporoză, steatoree, hiperpigmentarea pielii, hipertensiune portală; creșterea nivelului seric al fosfatazei alcaline, bilirubinei, colesterolului și IgM.

## ■ AFECȚIUNI ASOCIATE

Afecțiunile asociate CBP sunt sindromul Sjögren, boli vasculare de collagen, tiroidită, glomerulonefrită, anemia pernicioasă, acidoza tubulară renală.

## ■ DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe detectarea anticorpilor antimitocondriali (AMA) la 90% dintre cazuri (împotriva enzimelor complexului piruvat dehidrogenază și a altor enzime mitocondriale 2-oxodehidrogenază acidă). Biopsia hepatică este mai importantă în CBP cu test AMA-negativ. Pe baza constatărilor biopsiei, s-au stabilit 4 stadii ale CBP: stadiul 1 – distrugerea ductelor biliare interlobulare,

apariția de granuloame; stadiul 2 – proliferarea ductelor biliare mici; stadiul 3 – fibroză; stadiul 4 – ciroză.

## ■ PROGNOSTIC

Se corelează cu vârsta, nivelul seric al bilirubinei și al albuminei, timpul de protrombină, edemul.

## TRATAMENT      **Ciroza biliară primitivă**

S-a demonstrat că acidul ursodeoxicolic în doză de 13-15 mg/kg corp/zi ameliorează testele biochimice și caracteristicile histologice în CBP. Răspunsul este cu atât mai bun cu cât medicamentul se administrează mai timpuriu. Pentru prurit, se administrează colestiramină 4 g p.o. (în timpul mesei); în cazurile refractare, se pot administra rifampin, maltrexonă sau se efectuează plasmafereză. Calciul, vitamina D și bifosfonații se dau în caz de osteoporoză. Transplantul de ficat este rezervat pentru CBP în stadiul final.

## TRANSPLANTUL DE FICAT

Se recomandă, în absența contraindicațiilor, pentru boala hepatică cronică ireversibilă și progresivă sau în insuficiența hepatică fulminantă când nicio altă terapie nu este eficientă (Tabelul 165-4).

## ■ CONTRAINDICAȚII (VEZI TABELUL 165-5)

**TABELUL 165-4 INDICAȚII PENTRU TRANSPLANTUL DE FICAT**

Copii	Adulți
Atrezie biliară	Ciroză biliară primitivă
Hepatită neonatală	Ciroză biliară secundară
Fibroză hepatică congenitală	Colangită sclerozantă primară
Sindrom Alagille <sup>a</sup>	Hepatita autoimună
Boala Byler <sup>b</sup>	Boala Caroli <sup>c</sup>
Deficitul de $\alpha_1$ -antitripsină	Ciroza criptogenică
Boli metabolice ereditare	Hepatita cronică cu ciroză
Boala Wilson	Tromboza venei hepatice
Tirozinemia	Hepatita fulminantă
Boli de depozitare a glicogenului	Ciroza alcoolică
Boli de depozitare lizozomale	Hepatita virală cronică
Protoporfiria	Neoplasme hepatocelulare primare
Boala Crigler-Najjar tip I	Adenoame hepatice
Hipercolesterolemia familială	Steatohepatita nealcoolică
Hiperoxaluria primară tip I	Polineuropatia cu amiloid familială
Hemofilia	

<sup>a</sup> Displazia arteriohepatică, cu număr redus de canalicule biliare și malformații congenitale (stenoză pulmonară).

<sup>b</sup> Colestază intrahepatică, insuficiență hepatică progresivă, retard mintal și de creștere.

<sup>c</sup> Dilatație chistică multiplă a canalelor biliare intrahepatice.



**TABELUL 165-5 CONTRAINDICAȚIILE TRANSPLANTULUI HEPATIC**

Absolute	Relative
Infecție extrahepatobiliară necontrolată	Vârsta > 70 de ani
Septicemie netratată, activă	Intervenție chirurgicală extinsă
Anomalii congenitale grave, necorectabile	Tromboza venei porte
Abuz de substanțe active sau alcool	Insuficiență renală nelegată de boala hepatică
Boală cardiopulmonară gravă	Neoplasm extrahepatic anterior (nu este inclus cancerul cutanat nonmelanomic)
Neoplasme extrahepatobiliare (nu este inclus cancerul cutanat nonmelanomic)	Obezitate severă
Metastaze hepatice	Malnutriție severă/cașexie
Colangiocarcinom	Lipsa complianței medicale
SIDA	Seropozitivitate HIV cu incapacitatea de a controla viremia HIV sau cu CD4 < 100/μL
Boli sistemice grave	Sepsis intrahepatic
	Hipoxemie severă secundară șuntului intrapulmonar dreapta-stânga ( $P_{O_2} < 50$ mmHg)
	Hipertensiune pulmonară severă (presiunea medie a arterei pulmonare > 35 mmHg)
	Boală psihiatrică necontrolabilă



### ■ SELECTAREA DONATORILOR

Sunt importante compatibilitatea de grup sangvin ABO și dimensiunile ficatului (pot fi utilizate și organele cu dimensiuni mici, în special la copii). Testele pentru HIV, HBV și HCV trebuie să fie negative. Transplantul de ficat de la un donator în viață s-a extins foarte mult; de obicei, se folosește lobul hepatic drept de la un donator adult sănătos la un primitor adult. Transplantul lobului hepatic stâng de la un donator în viață reprezintă aproximativ o treime dintre toate transplanturile de ficat la copii.

### ■ IMUNOSUPRESIA

Pentru imunosupresie se folosesc combinații variate de tacrolimus sau ciclosporină și glucocorticoizi, sirolimus, micofenolat mofetil sau OKT 3 (globulină antitimocitară monoclonală).

### ■ COMPLICAȚII MEDICALE DUPĂ TRANSPLANT

Includ: disfuncția ficatului transplantat (disfuncție primară, rejecție acută sau cronică, ischemie, tromboza arterei hepatice, obstrucție biliară, recurentă bolii primare); infecții (bacteriene, virale, fungice, cu germeni oportuniști); disfuncție renală; afecțiuni neuropsihiatrice, instabilitatea cardiovasculară, afectare pulmonară.

### ■ RATA DE SUCCES

Rata de supraviețuire la 5 ani este mai mare de 60%, dar, în cazul anumitor afecțiuni, este mai scăzută (de exemplu, hepatită B cronică, carcinom hepatocelular).

Pentru mai multe detalii, vezi Bacon B. R.: Cirrhosis and Its Complications, cap. 308, p. 2592; Mailliard N. E., Sorrell M. F.: Alcoholic Liver Disease, cap. 307, p. 2589, Dienstag J. L., Chung R. T.: Liver Transplantation, cap. 310, p. 2606, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 166

### Hipertensiunea portală

Hipertensiunea portală reprezintă creșterea gradientului presiunii venoase hepatice cu  $> 5$  mmHg, fiind o consecință a cirozei (Cap. 165). Este produsă de creșterea rezistenței intrahepatice la curgerea sângelui prin ficat din cauza cirozei asociate cu creșterea fluxului sanguin splanhnic din cauza vasodilatației în patul vascular splanhnic.

#### ■ CLASIFICARE (VEZI TABELUL 166-1)

**TABELUL 166-1 CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII PORTALE**

##### Prehepatică

Tromboza venei porte

Tromboza venei splenice

Splenomegalie masivă (sindromul Banti)

##### Hepatică

Presinusoidală

Schistosomiaza

Fibroza hepatică congenitală

##### Sinusoidală

Ciroza – cauze multiple

Hepatita alcoolică

##### Postsinusoidale

Obstrucția sinusoidală hepatică (sindromul venoocluziv)

##### Posthepatică

Sindromul Budd-Chiari

Membrane în vena cavă inferioară

Cauze cardiace

Cardiomiopatia restrictivă

Pericardita constrictivă

Insuficiența cardiacă congestivă gravă



## ■ COMPLICAȚII

Principalele complicații ale hipertensiunii portale sunt: varicele gastroesofagiene cu sângerări, ascita (Cap. 49), hipersplenismul, encefalopatia hepatică, peritonita bacteriană spontană (Cap. 49), sindromul hepatorenal (Cap. 49), carcinomul hepatocelular (Cap. 78).

## VARICELE ESOFAGIENE

Aproximativ o treime dintre pacienții cu ciroză prezintă varice, iar o treime dintre pacienții cu varice pot sângera. Hemoragia varicelor esofagiene reprezintă o complicație majoră; riscul de sângerare se corelează cu mărimea varicelor și localizarea acestora, gradul hipertensiunii portale (presiunea venoasă portală  $> 12$  mmHg) și de severitatea cirozei (de exemplu, clasificarea Child-Pugh – vezi Tabelul 165-3).

## ■ DIAGNOSTIC

Se bazează pe: *esofagogastroscopie* (procedură de elecție pentru evaluarea hemoragiei de tract Gi superior la pacienții cu hipertensiune portală cunoscută sau suspicionată); *arteriografia celiacă și mezenterică* (reprezintă metoda alternativă de investigație când există hemoragie masivă care contraindică endoscopia, pentru evaluarea venei porte). Vena portă poate fi studiată și cu ajutorul ecografiei Doppler sau RMN.

## TRATAMENT

### Varicele esofagiene

Vezi Cap. 47 pentru măsurile generale în tratamentul hemoragiei Gi.

## CONTROLUL SÂNGERĂRII ACUTE

Alegerea abordării depinde de localizarea hemoragiei și de disponibilitățile de tratament.

1. Intervenția endoscopică reprezintă prima linie de tratament pentru controlul imediat al sângerării. Ligatura endoscopică a varicelor (EVL) este folosită pentru controlul sângerărilor în  $> 90\%$  dintre cazuri. Dacă varicele s-au extins în zona proximală a stomacului, EVL este mai puțin eficientă. Unii specialiști în endoscopie efectuează injectarea varicelor (scleroterapie) ca tratament inițial, în special când hemoragia este puternică.
2. Medicamente vasoconstrictoare: somatostatină sau ocreotid ( $50-100$   $\mu\text{g}$ /oră în perfuzie continuă).
3. Tamponamentul cu balonaș (tub Blakemore-Sengstaken sau Ninnnesota) se utilizează când endoscopia nu este disponibilă imediat sau pacientul trebuie stabilizat înainte de intervenția endoscopică. Complicațiile acestei proceduri sunt: obstrucția faringiană, asfixierea, aspirația, ulcerarea esofagiană. În general, este rezervată pentru hemoragia masivă, ineficacitatea tratamentului cu vasopresină și/sau endoscopic.
4. Șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS) – șunt portocav plasat prin tehnică radiologică intervențională, se efectuează în cazul sângerărilor refractare la alte tratamente; există risc de encefalopatie hepatică (20-30%), de stenozare sau ocluzie a stentului (30-60%) sau de infecție.

## PROFILAXIA RECURENȚEI SÂNGERĂRII

1. EVL trebuie repetată până la obliterarea tuturor varicelor.
2. Administrarea de propranolol sau radolol – beta-blocante neselective care acționează ca antihipertensive venoase portale; scad riscul de hemoragie variceală și mortalitate prin hemoragie.

3. TIPS – se folosește la pacienții la care terapia farmacologică a eșuat și sunt candidați pentru transplantul hepatic (în așteptarea unui donator).
4. Șuntul portosistemic este utilizat mai rar, odată cu apariția TIPS; trebuie luat în considerare la pacienții cu funcție hepatică bună.

## PROFILAXIA SÂNGERĂRII ÎNITIALE

La pacienții cu risc crescut de sângerare a varicelor se ia în considerare profilaxia cu EVL și/sau beta-blocante neselective.

## ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Encefalopatia hepatică se caracterizează prin modificări ale statusului mintal și ale funcției cognitive în prezența insuficienței cardiace; poate fi acută și reversibilă sau cronică și progresivă.

### ■ CARACTERISTICI CLINICE

Manifestările clinice includ: stare de confuzie, vorbire neclară, modificări ale personalității (bolnavul poate deveni violent și dificil de controlat), somnolență, asterixis (flapping tremor). Poate evolua spre comă; inițial răspunde la stimuli nocivi, mai târziu devine neresponsivă.

### ■ FIZIOPATOLOGIE

Neurotoxinele absorbite din intestin nu sunt detoxificate de ficat din cauza șuntării sângelui venos portal către circulația sistemică și scăderea masei hepatice și ajunge la creier, producând simptomele encefalopatiei hepatice. Nivelul amoniacului sanguin crește în encefalopatie, dar nu întotdeauna se corelează cu severitatea bolii hepatice. Alți compuși care contribuie la apariția encefalopatiei hepatice sunt: neurotransmițătorii falși și mercaptanii.

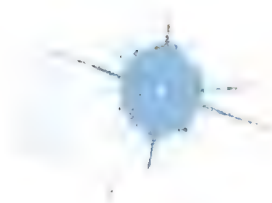
### ■ FACTORII PRECIPITANȚI

Aceștia sunt: hemoragia Gi, azotemia, constipația, mese hiperproteice, alcoolismul hipokaliemic, medicamente depresive ale SNC (de exemplu, benzodiazepine și barbiturice), hipoxie, hipercarbie, septicemie.

## TRATAMENT

### Encefalopatia hepatică

Eliminarea factorilor precipitanți; corectarea dezechilibrelor electrolitice. Lactuloza (un dizaharid neabordabil) determină acidificarea conținutului colonic și diaree, fiind esențial în tratament; ținta este de a determina 2-3 scaune pe zi. Se utilizează adesea antibiotice cu absorbție slabă la pacienții care nu tolerează lactuloza: neomicină și metronidazol, administrate alternativ pentru a reduce efectele secundare ale fiecăruia. Rifaximina a fost introdusă recent în tratamentul encefalopatiei hepatice; suplimentele cu zinc s-au dovedit eficiente în unele cazuri. Transplantul hepatic este recomandat în cazuri selecționate.



Pentru mai multe informații, vezi Bacon B. R.: Cirrhosis and Its Complications, cap. 308, p. 2592; în HPIM-18.



# CAPITOLUL 167

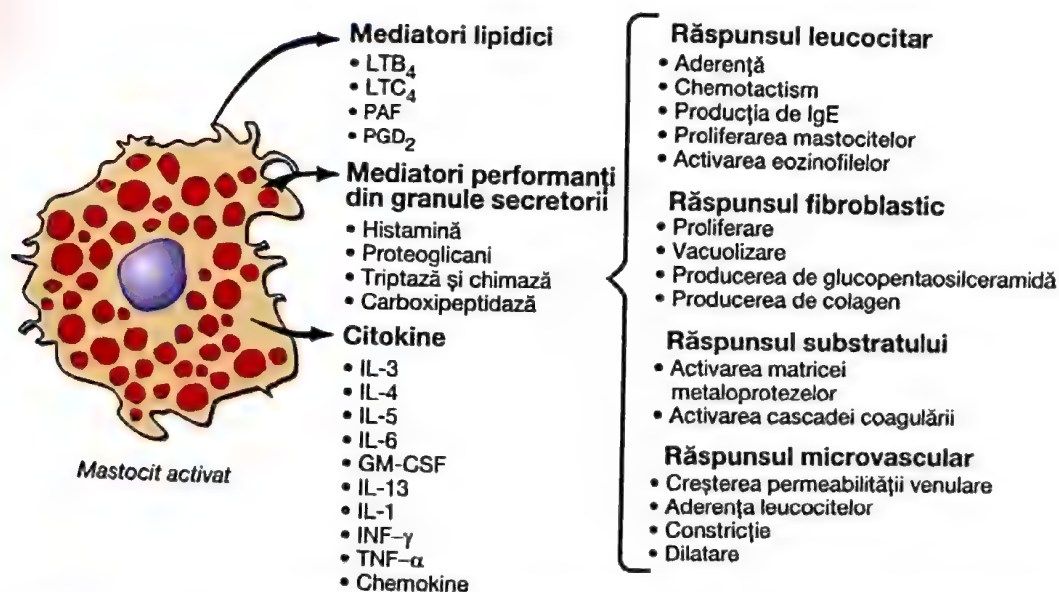
## Boli ale hipersensibilității de tip imediat

### DEFINIȚIE

Aceste boli sunt rezultatul eliberării de IgE-dependență din mediatorii bazofililor și mastocitelor sensibilizate la contactul cu un agent declanșator (alergen). Afecțiunile asociate includ: anafilaxia, rinita alergică, urticaria, astmul bronșic și dermatita eczematosă (atopică). Alergia atopică implică o tendință familială pentru dezvoltarea acestor boli, singură sau combinată.

### FIZIOPATOLOGIE

IgE se atașează la suprafața mastocitelor și bazofilelor printr-un receptor de mare afinitate. Cross-linkarea IgE de antigen determină activarea celulară cu eliberarea ulterioară de mediatorii performanți și nou sintetizați: histamină, prostaglandine, leukotriene ( $C_4$ ,  $D_4$  și  $E_4$ , cunoscute ca substanța cu reacție lentă a anafilaxiei – SRS-A), hidrolaze acide, proteaze neutre, proteoglicani și citokine (Fig. 167-1). Acești mediatorii au fost implicați în multe evenimente



**FIGURA 167-1** Trei categorii de mediatorii bioactivi generați de activarea IgE-dependență a mastocitelor murine pot induce: efecte comune, dar nesecvențiale, asupra unor celule țintă, determinând răspunsuri inflamatorii acute și susținute. LT, leukotriene; PAF, factorul de activare al plachetelor sangvine;  $PGD_2$ , prostaglandina  $D_2$ ; IL, interleukina; GM-CSF, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-mastocite; INF, interferon; TNF, factorul de necroză tumorală.

fiziopatologice cum ar fi vasodilatație, vasopermeabilitate crescută, contracția mușchilor netezi și chemotactismul neutrofilelor și al altor celule inflamatorii. Manifestările fiecărei reacții alergice depind foarte mult de localizare și de momentul eliberării mediatorului.

## URTICARIA ȘI ANGIOEDEMUL

### DEFINIȚIE

Urticaria și angioedemul pot apărea separat sau împreună.

*Urticaria* implică numai zonele superficiale ale dermului, caracterizându-se prin placcarde bine circumscrise cu margini ridicate speringinoase având centrul albicios și care pot conflua.

*Angioedemul* implică straturile profunde ale tegumentului, inclusiv țesutul subcutanat. Clasificarea urticariei – angioedemului se concentrează asupra mecanismelor diferite care provoacă boala clinică și este utilă pentru diagnosticul diferențial (vezi Tabelul 167-1).

### FIZIOPATOLOGIE

Se caracterizează prin formarea unui edem masiv la nivelul dermului (și al țesutului subcutanat în angioedem). Probabil că edemul este cauzat de creșterea vasopermeabilității determinate de eliberarea mediatorilor din mastocite sau alte populații de celule.

**TABELUL 167-1 CLASIFICAREA URTICARIEI ȘI A ANGIOEDEMULUI**

1. Dependente de IgE
  - a. Sensibilitate specifică la antigen (polenuri, alimente, medicamente, fungi, mușcagii, veninuri de himenoptere, helminți)
  - b. Fizice: dermografism, frig, solare
  - c. Autoimune
2. Mediate de bradikinină
  - a. Angioedem ereditar: deficiența de inhibitori C1: nul (tip 1) și nefuncțional (tip 2)
  - b. Angioedem dobândit: deficiența de inhibitori C1: inhibitor anti-idiotip și anti-C1
  - c. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
3. Mediate de complement
  - a. Vasculita necrotizantă
  - b. Boala serului
  - c. Reacții la produsele de sânge
4. Neimunologice
  - a. Agenți direcți de eliberare din mastocite (opioide, antibiotice, curara, D-tubocurarină, substanțe de contrast în radiologie)
  - b. Agenți care modifică metabolismul acidului arahidonic (aspirina și medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, coloranți azo și benzoați)
5. Idiopatic



**■ DIAGNOSTIC**

Anamneza este importantă, acordând o atenție specială posibilei expuneri la alergeni din mediu și/sau alimentari. Urticaria vasculitică persistă în mod tipic de obicei > 72 de ore, în timp ce urticaria convențională are o durată < 48 de ore.

- Teste cutanate pentru antigene alimentare și/sau inhalatorii.
- Provocare fizică, de exemplu cu stimuli vibratorii sau temperatură scăzută.
- Examine de laborator: nivelul complementului, VSH (niciun VSH crescut, nici hipocomplementemia nu se observă în urticaria sau angioedemul mediat de IgE), testarea inhibitorului C1 (C1 INH) pentru deficiența de antigen C1 INH (tipul 1) sau o proteină nefuncțională (tipul 2) dacă anamneza sugerează angioedemul ereditar; teste pentru crioglobuline, antigen pentru hepatita B și anticorpi; evaluarea autoanticorpilor.
- Poate fi necesară biopsia cutanată.

**■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL**

Diagnosticul diferențial se face cu dermatita atopică, sensibilitatea de contact, mastocitoza cutanată (urticaria pigmentată), mastocitoza sistemică.

**■ PROFILAXIE**

Dacă este posibil, se identifică și se evită agentul declanșator.

**TRATAMENT Urticaria și angioedemul**

- Antihistaminicele  $H_1$  sunt eficiente, de exemplu, clorfeniramină până la 24 mg p.o. pe zi; difenhidramină 25-50 mg p.o. x 4/zi; hidroxizin 40-200 mg p.o. pe zi; ciprohepatidină 8-32 mg p.o. pe zi; sau cele cu efect sedativ scăzut sau fără efect sedativ: loratidin 10 mg p.o. pe zi; tidin 5 mg p.o. pe zi; fexofenadin până la 180 mg p.o. pe zi; cetirizină 5-10 mg p.o. pe zi; levocetirizină 5 mg p.o. pe zi.
- Antagoniștii receptorilor pentru leukotriene pot fi adăugați la tratament: de exemplu, montelukast 10 mg pe zi sau zafirlukast 20 mg x 2/zi.
- Glucocorticoizii topici nu au valoare în tratamentul urticariei și/sau angioedemului. Glucocorticoizii sistemici sunt evitați în tratamentul urticariei idiopatice, indusă de alergeni, sau în cea fizică, din cauza toxicității lor de lungă durată.

**RINITA ALERGICĂ****■ DEFINIȚIE**

Rinita alergică este o afecțiune inflamatorie caracterizată prin strănut, rino-ree și obstrucția căilor nazale; se poate asocia cu prurit conjunctival și farin-gian, lăcrimare și sinuzită. Rinita alergică sezonieră este de obicei cauzată de expunerea la polenuri, provenite în special de la ierburi, copaci sau mucegaiuri. Rinita alergică perenă este de obicei cauzată de contactul cu praful din casă (care conține alergeni proveniți de la acarieni) și părul de animale.

**■ FIZIOPATOLOGIE**

Fixarea polenului și a altor alergeni pe mucoasa nazală la un individ sensibilizat duce la activarea mastocitelor sensibilizate cu IgE, rezultând eliberarea de mediatori care cauzează hiperemia mucoasei, tumefiere și transsudat. Inflamația suprafeței mucoasei nazale probabil că permite pătrunderea în profunzimea țesuturilor a alergenilor, unde intră în contact cu mastocitele perivenulare. Obstrucția ostiumurilor sinusale determină apariția unei sinuzite secundare.

cu sau fără suprainfecție bacteriană.

### ■ DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe o anamneză corectă, corelată cu momentul polenizării sezoniere a plantelor într-o anumită zonă; trebuie acordată atenție specială altor agenți potențial sensibilizanți, de exemplu, părul de animale.

- Examen fizic: mucoasa nazală este umedă sau eritematoasă; pot fi prezenți polipii nazali; conjunctiva poate fi inflamată sau edemațiată; de asemenea, pot fi prezente manifestări ale altor afecțiuni alergice (de exemplu, astm bronșic, eczemă).
- Teste cutanate pentru antigene inhalatorii și/sau alimentare.
- Secrețiile nazale sunt bogate în eozinofile; prezența neutrofilelor pot sugera infecția.
- IgE serice specifice și totale (evolute prin teste imunologice) pot fi crescute.

### ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al rinitei alergice include: rinita vasomotorie, IRS, expunere la agenți iritanți, edem al mucoasei nazale în sarcină, rinită medicamentoasă, rinită nealergică cu eozinofile, rinită cauzată de agenți  $\alpha$ -adrenergici.

### ■ PREVENȚIE

Identificarea și evitarea expunerii la alergeni agresori reprezintă măsurile de profilaxie pentru rinita alergică.

#### TRATAMENT

#### Rinita alergică

- Antihistaminicele mai vechi (de exemplu, clorfeniramină, difenhidramină) sunt eficiente, dar produc sedare și tulburări psihomotorii (reducerea coordonării mână-ochi și afectarea capacității de a conduce automobilul). Antihistaminicele mai noi (de exemplu, fexofenadin, loratadin, desloratadine, cetirizin, levocetirizin, olopatid, bilastin și azelastin) sunt la fel de eficiente, dar au efect sedativ mai redus și sunt mai specifice  $H_1$ .
- Simpatomimeticele orale, de exemplu, pseudoefedrina 30-60 mg p.o. pe zi, pot agrava hipertensiunea arterială; preparatele combinate antihistaminic/decongestionant pot echilibra efectele secundare și îmbunătățesc confortul pacientului.
- Vasoconstrictoare topice – trebuie utilizate cu moderație din cauza congestiei de rebound și a rinitei cronice asociate cu utilizare prelungită.
- Glucocorticoizii topici intranazali, de exemplu, beclometazonă, 2 spray-uri în fiecare nară x 2/zi, sau fluticazon, 2 spray-uri în fiecare nară x 4/zi.
- Montelukast, 10 mg pe zi, este aprobat pentru rinita sezonieră și perenă.
- Terapia de hipersensibilizare, dacă tratamentul e mai conservator, nu este eficace.

## MASTOCITOZA SISTEMICĂ

### ■ DEFINIȚIE

Mastocitoza sistemică este o afecțiune sistemică, definită prin hiperplazia mastocitelor; în general, implică măduva hematogenă, pielea, mucoasa gas-



trointestinală, ficatul și splina. Se clasifică în: (1) silențioasă, (2) asociată cu o afecțiune hematologică, (3) agresivă, (4) leucemia cu mastocite și (5) sarcomul cu mastocite.

### ■ FIZIOPATOLOGIE ȘI MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale mastocitozei sistemice sunt cauzate de ocuparea tisulară de către o masă de mastocite, răspunsul tisular la această masă (fibroză) și eliberarea unor substanțe bioactive care acționează atât la nivel local (urticaria pigmentară, crampe abdominale, gastrită, ulcer peptic), cât și distal (cefalee, prurit, înroșirea feței, colaps vascular). Manifestările clinice pot fi agravate de: alcool, utilizarea de narcotice (de exemplu, codeină), ingestia de AINS.

### ■ DIAGNOSTIC

Deși diagnosticul de mastocitoză este suspectat pe baza datelor clinice și de laborator, confirmarea este obținută doar pe baza biopsiei tisulare (de obicei, biopsie de măduvă hematogenă). Criteriile diagnostice pentru mastocitoza sistemică sunt listate în Tabelul 167-2. Examenle de laborator care ajută în susținerea diagnosticului de mastocitoza sistemică includ: măsurarea nivelului urinar sau sangvin al produșilor celulelor mastocitare, de exemplu histamină, metaboliți ai histaminei, ai prostaglandinei  $D_2$  ( $PGD_2$ ) sau triptaza mastocitară. Alte examene includ o scanare a osului, un examen al scheletului și studii radiologice ale tractului gastrointestinal. Diagnosticul diferențial necesită excluderea altor tulburări congestive (de exemplu, sindrom carcinoid, feocromocitom).

#### TRATAMENT Mastocitoza sistemică

- Antihistaminice  $H_1$  și  $H_2$ .
- Inhibitori de pompă protonică pentru hipersecreția gastrică.
- Cromolin sodic p.o. pentru diaree și dureri abdominale.
- AINS (la pacienții nealergici) sunt utile pentru blocarea producției de  $PGD_2$ .
- Glucocorticoizii sistemici pot fi utili, dar se asociază frecvent cu complicații.

**TABELUL 167-2 CRITERIILE DE DIAGNOSTIC PENTRU MASTOCITOZA SISTEMICĂ<sup>a</sup>**

Major: infiltrate dense multifocale de mastocite în măduva hematopoietică sau alte țesuturi extracutanate cu confirmarea prin imunodectia triptazei sau metacromazie

Minore: morfologie anormală a mastocitelor care au forme de fus și/sau nucleu multilobați sau excentrici

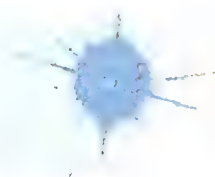
Fenotip aberant al suprafeței celulare mastocitare, cu exprimarea Cd 25 și CD 2 (receptor IL-2) pe lângă C 117 (c-kit)

Detectarea unei mutații în codonul 816, la nivelul celulelor sangvine periferice, celulele măduvei hematopoietice sau țesutului lezat

Triptaza serică totală (în mare parte alfa) > 20 ng/mL

<sup>a</sup> Diagnosticul necesită fie un criteriu major și unul minor, fie trei criterii minore.

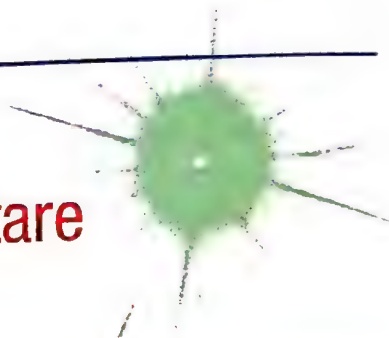
- Hidroxurea pentru a reduce linia celulelor precursorare mastocitare, poate fi eficientă în mastocitoza sistemică agresivă.
- Chimioterapia se administrează în leucemia evidentă.



Pentru mai multe informații, vezi Austen K. F.: Allergies, Anaphylaxis, and Systemic Mastocytosis, cap. 317, p. 2707, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 168

### Boli cu deficiențe imunitare primare



#### DEFINIȚIE

Imunodeficiențele primare sunt afecțiuni genetice care pot implica toate aspectele posibile ale răspunsului imunitar, de la ereditar prin adaptativ, precum diferențierea celulară, funcția efectoră și reglarea imunitară (Tabelul 168-1). Consecințele imunodeficienței primare variază considerabil în funcție de moleculele care sunt defecte și includ vulnerabilitatea la infecție cu microorganisme patogene și oportuniste, răspunsul imunopatologic, cum ar fi alergია, limfoproliferarea și autoimunitatea, și creșterea riscului de neoplazie. Localizarea și microorganismele cauzale ajută adesea clinicianul în stabilirea diagnosticului.

#### DIAGNOSTIC (VEZI TABELUL 168-2)

#### CLASIFICARE (TABELUL 168-1)

##### ■ DEFICIENȚELE SISTEMULUI IMUNITAR ÎNNĂSCUT

Reprezintă aproximativ 10% dintre toate imunodeficiențele primare (Tabelul 168-1).

##### ■ DEFICIENȚELE SISTEMULUI IMUNITAR ADAPTATIV

##### Sindroamele deficienței limfocitelor T

Imunodeficiența severă combinată (SCID-Severe Combined Immuno-deficiency) reprezintă un grup de imunodeficiențe primare rare, caracterizate printr-o blocare profundă a dezvoltării celulelor T ca o consecință a deficienței intrinseci. Consecințele clinice apar la 3-6 luni de la naștere. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt: candidoza orală recurentă, insuficiența creșterii, diaree prelungită, infecții cu *Pneumocystis jiroveci*. Au fost identificate șase mecanisme cauzative:

- Deficiența de semnalizare a citokinelor: SCID reprezintă 40-50% dintre cazuri cu absența celulelor T și NK. Acești pacienți au o deficiență a lanțului



**TABELUL 168-1 CLASIFICAREA IMUNODEFICIENȚELOR PRIMARE****Deficiențe ale sistemului imunitar înnăscut**

- Celule fagocitare
  - Producție afectată; neutropenia congenitală severă (SCN)
  - Asplenia
  - Adeziune afectată: deficiența adeziunii leucocitare (LAD)
  - Tulburări de distrugere: boala glomerulomatoasă cronică (CGD)
- Receptorii imunității dobândite și transducția semnalului
  - Defecte ale semnalizării receptorului Toll-like
  - Susceptibilitate mendeliană la boala micobacteriană
- Deficiențele complementului
  - Calea clasică, alternativă și lectina
  - Faza litică

**Deficiențe ale sistemului imunitar adaptativ**

- Limfocite T
  - Tulburări de dezvoltare  
Imunodeficiența combinată severă (SCID)  
Sindromul DiGeorge
  - Tulburări ale supraviețuirii, migrației, funcției  
Imunodeficiența combinată severă  
Sindromul de hiper-IgE (autozomal dominant)  
Deficiența de ligand CD 40  
Sindromul Wiskott-Aldrich  
Ataxia-telangiectazia și alte deficiențe de reparare ADN
- Limfocite B
  - Tulburări de dezvoltare  
Agamglobulinemia XL sau AR
  - Afectarea funcției  
Sindromul de hiper-IgM  
Imunodeficiența comună variabilă (CVID)  
Deficiența de IgA

**Defecte de reglare**

- Imunitate ereditară  
Sindrom autoinflamator (în afara scopului acestui capitol)  
Colită severă
- Imunitate adaptativă  
Limfocistocitoza hemofagocitară (HLH)  
Sindromul de limfoproliferare autoimună  
Autoimunitatea și boala inflamatorie (ALPD) (IPEX, APECED)

**Abrevieri:** APECED, displazia ectodermică candidozică poliendocrinopatică autoimună; AR, autozomal recesiv; IPEX, sindromul enteropatic poliendocrinopatic imunodreglat X-linkat; XL, X-linkat.

**TABELUL 168-2** CELE MAI UTILIZATE TESTE PENTRU DIAGNOSTICUL IMUNODEFICIENȚELOR PRIMARE (IDP)

Test	Informație	IDP
Hemoleucogramă și morfologie celulară	Număr de neutrofile	↓ Neutropenie congenitală gravă, ↑↑ LAD
	Număr de limfocite*	ID celulelor T
	Eozinofille	WAS, sindromul de hiper-IgE
	Corpi Howell-Jolly	Asplenia
Radiografie toracică	Umbră timică	SCID, sindromul DiGeorge
	Joncțiuni costocondrale	Deficiența de deozin deaminază
Radiografie osoasă	Terminații metafizare	Hipoplazia de cartilaj și păr
Nivelul imunoglobulinelor serice	IgG, IgA, IgM	ID celulelor B
	IgE	Sindromul de hiper-IgE, WAS, ID celulelor T
Fenotip limfocitar	Numărul de limfocite B și T	ID celulelor T, agamabolinemia
Reacție de fluorescență cu dihidroradomină	Producerea de specii reactive de oxigen de către PMN	Boala glomerulomatoasă
Reacția de reducere a albastrului de tetrazolium (NBT)		
CH 50, AP 50	Calea clasică și alternativă a complementului	Deficiențe de complement
Ecografie abdominală	Dimensiunile splinei	Asplenia

\* Numărul normal variază cu vârsta. De exemplu, numărul de limfocite este între 3 000 și 9 000/μL de sânge sub vârsta de 3 luni și între 1 500 și 2 000/μL la adult.

**Abrevieri:** ID, imunodeficiență; LAD, deficiența de adeziune leucocitară, PMN, leucocite polimorfonucleare; SCID, imunodeficiență combinată severă; WAS, sindromul Wiskott-Aldrich.

gama al receptorilor pentru interleukinele 2, 4, 7, 9, 15, 21. Același fenotip observat în SCID X-linkată poate fi moștenit și ca boală autozomal recesivă determinată de mutații la nivelul genei pentru proteinkinaza-JAK 3.

- Deficiența metabolismului purinelor: aproximativ 20% dintre pacienții cu SCID prezintă deficiență de adenosin deaminază (ADA) determinată de mutații la nivelul genei ADA.
- Rearanjamente defectuoase ale receptorilor celulelor B și T: reprezintă 20-30% dintre cazurile de SCID. Cele mai multe deficiențe implică genele



activatoare pentru recombinază (RAG-1, RAG-2), proteinkinaza ADN-dependentă, ADN-ligaza 4 și deficiențe Cernunnos.

- Semnalizare defectuoasă a receptorului (pre-) celulelor T în timus: deficiență rară a subunităților CD 3 asociate cu (pre-) TCR și CD 45.
- Disgenezie reticulară: extrem de rară; este determinată de deficiența adenilat kinazei 2.
- Deficiența eliberării limfocitelor. Eliberarea deficientă a celulelor T din timus este rezultatul deficienței coroninei-1A.

#### TRATAMENT

#### Imunodeficiența severă combinată

Tratamentul curativ se bazează pe transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT).

#### Alte imunodeficiențe primare legate de celulele T

- Sindromul DiGeorge: dezvoltarea deficitară a timusului.
- Sindromul de hiper-IgE.
- Deficiența de ligand CD 40.
- Sindromul Wiskoot-Aldrich.
- Ataxia-telangiectazia și alte deficiențe de reparare a ADN-ului.

#### TRATAMENT

#### Alte imunodeficiențe legate de celulele T

Tratamentul este complex și în mare măsură experimental. În unele dintre aceste afecțiuni, un rol important are HSCT. Vaccinurile vii și transfuziile de sânge care conțin celule viabile trebuie strict evitate. Profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci* trebuie luată în considerare la anumiți pacienți cu deficiență severă a celulelor T.

### Sindroame de deficiență a limfocitelor B

Deficiențele care afectează celulele B sunt cele mai comune imunodeficiențe primare, reprezentând aproximativ 60-70% dintre toate cazurile. Producerea defectuoasă de anticorpi predispune la infecții bacteriene piogene invazive, precum și la infecții pulmonare și sinusale recurente. Absența completă a producției de anticorpi (agamaglobulinemia) predispune la infecții enterovirale diseminate cauzând meningoencefalită; hepatită și o afecțiune asemănătoare dermatomiozitei. Diagnosticul se bazează pe determinarea nivelului Ig serice.

- Agamaglobulinemia: este produsă de o mutație X-linkată a genei pentru tirozinkinaza Bruton (Btk) în 85% dintre cazuri.
- Sindromul de hiper-IgM: la cei mai mulți pacienți, acest sindrom este produs de un defect X-linkat al genei care codează ligandul CD 40. Pacienții prezintă nivel seric normal sau crescut de IgM, cu nivel scăzut sau absent de IgG și IgA.
- Imunodeficiența variabilă comună (CVID): este un grup eterogen de sindroame caracterizate prin niveluri serice scăzute ale unuia sau mai multor izotipuri Ig. Prevalența este estimată la un caz din 20 000 de persoane. În afară de infecții, pacienții mai pot prezenta limfoproliferare, leziuni glomerulomatoase, colită, boli autoimune mediate de anticorpi și limfoame.
- Deficiența izolată de IgA: este cea mai frecventă imunodeficiență; afectează o persoană din 600. Majoritatea indivizilor afectați nu prezintă o creștere a

incidenței infecțiilor; anticorpii împotriva IgA pot determina anafilaxie în timpul transfuziilor de sânge sau plasmă; poate evolua la CVID.

- Deficiența selectivă de anticorpi contra antigenelor polizaharidice.

#### TRATAMENT

#### Sindroame de deficiență a celulelor B/imunoglobulinelor

Tratamentul constă în administrarea i.v. de imunoglobuline (doar la pacienții care prezintă infecții bacteriene recurente și deficit de IgG):

- Se începe cu o doză de 400-500 mg/kg corp, administrate la fiecare 3-4 săptămâni.
- Doza se ajustează pentru a menține nivelul IgG la 800 mg/dL.
- Administrarea s.c. de obicei o dată pe săptămână este luată în considerare la anumiți pacienți.

#### DEFECTE DE REGLARE

Sunt imunodeficiențe primare rare, dar descrise din ce în ce mai bine, care determină dereglarea hemostaziei sistemului imunitar fie izolate, fie în asociere cu creșterea vulnerabilității la infecții (Tabelul 168-1).

Pentru mai multe informații, vezi Fischer A.: Primary Immune Deficiency Diseases; cap. 316, p. 2695, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 169

### LES, AR și alte boli de țesut conjunctiv

#### BOLILE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

##### DEFINIȚIE

Bolile țesutului conjunctiv reprezintă un grup de afecțiuni variate care au anumite trăsături comune, incluzând inflamația pielii, a articulațiilor și a altor structuri bogate în țesut conjunctiv, precum și afectarea imunoreglării, inclusiv producerea de autoanticorpi și anomalii ale imunității mediate celular. Deși pot fi definite entități clinice distincte, manifestările pot varia considerabil de la un pacient la altul și caracteristicile clinice se pot suprapune.

#### LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC (LES)

##### DEFINIȚIE ȘI PATOGENEZĂ

LES este o boală de cauză necunoscută în care țesuturile și celulele sunt distruse de autoanticorpii atașați de țesuturi și de complexe imune. Factorii genetici, de mediu și hormonal sexuali ar putea avea importanță patogenică. Apar hiperactivitatea celulelor B și T, producția de anticorpi cu specificitate pentru determinanții antigenici nucleari și anomalii ale funcției celulelor T.



## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

90% dintre pacienți sunt femei, de obicei la vârsta procreației; este mai frecventă la negrii decât la albi. Evoluția bolii este adeseori caracterizată de perioade de exacerbare care alternează cu perioade de remisiune. Teoretic poate implica orice sistem de organe, iar severitatea bolii poate varia foarte mult. Manifestările clinice includ:

- Constituționale – oboseală, febră, stare de rău generală, scăderea în greutate.
- Cutanate – erupții (în special rash-ul malar „în fluture”), fotosensibilitate, vasculită, alopecie, ulceratii orale.
- Artrită – inflamatorie, simetrică, neerozivă.
- Hematologice – anemie (poate fi hemolitică), neutropenie, trombocitopenie, limfadenopatie, splenomeglie, tromboze venoase sau arteriale.
- Cardiopulmonare – pleurită, pericardită, miocardită, endocardită. De asemenea, pacienții au risc crescut de infarct miocardic, de obicei din cauza aterosclerozei accelerate.
- Nefrita – clasificarea este în primul rând histologică (Tabelul 319-2, p. 2727, în HPIM-18).
- GI – peritonită, vasculită.
- Neurologice – sindroame organice cerebrale, convulsii, psihoze, cerebrită

## Lupusul indus medicamentos

Tabloul clinic și imunologic este similar LES spontan, dar este indus de anumite medicamente, în special procainamidă, ioniazidă, clorpromazină, metildopa, minociclină, agenți anti-TNF. Manifestările clinice sunt predominant constituționale, articulare și pleuropericardice; afectarea SNC și renală este rară. Toți pacienții au anticorpi antinucleari (ANA); pot fi prezenți anticorpi antihistone, dar anticorpii anti-ADN<sub>ds</sub> și hipocomplementemia se întâlnesc rar. Întreruperea medicamentului incriminat determină ameliorarea simptomelor.

## ■ EVALUARE

- Anamneză și examinare clinică.
- Prezența ANA este trăsătura cardinală, dar un test ANA (+) nu este specific pentru LES. Evaluarea de laborator trebuie să includă: hemoleucograma, VSH, ANA și subtipurile ANA (anticorpi anti-ADN<sub>ds</sub>, anti-S<sub>m</sub>, anti-R<sub>o</sub>, anti-L<sub>a</sub>, antihistone), nivelul complementului (c 3, C 4, CD 50), imunoglobuline serice, VDRL, TP, TPT, anticorpi anticardiopalinici, anticoagulant lupic, analiza urinei.
- Examine radiografice adecvate.
- ECG.
- Se ia în considerare biopsia renală dacă există semne de glomerulonefrită.

## ■ DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe patru sau mai multe criterii (vezi Tabelul 319-3, p. 2728, în HPIM-18).

## TRATAMENT Lupusul eritematos sistemic

Alegerea terapiei se bazează pe tipul și severitatea manifestărilor bolii. Scopul este controlul puseelor acute, severe și dezvoltarea strategiilor de întreținere în care simptomele să fie suprimate la un nivel acceptabil.

Opțiunile de tratament depind de: (1) dacă boala pune viața pacientului în pericol sau este susceptibilă de a produce afectare organică, (2) dacă manifestările sunt reversibile, și (3) cea mai bună abordare pentru prevenirea complicațiilor bolii și ale tratamentului (Fig. 319-2, p. 2729, și Tabelul 319-5, p. 2732, în HPIM-18).

### TRATAMENTE CONSERVATOARE PENTRU BOALA CARE PUNE VIAȚA PACIENTULUI ÎN PERICOL

- AINS (de exemplu, ibuprofen 400-800 mg 3-4/zi). Trebuie avute în vedere complicațiile renale, GI și cardiovasculare.
- Antimalarice (hidroxiclorochina 400 mg/zi) – ameliorează manifestările constituționale, cutanate și articulare. Examenenele oftalmologice sunt necesare înainte de și în cursul tratamentului pentru a exclude toxicitatea oculară.
- Belimumab (10 mg/kg corp i.v. în săptămânile 0, 2, 4, apoi lunar) – este un inhibitor specific al stimulatorului limfocitelor B (BlyS). Nu se administrează în LES sever (nefrită sau afectare SNC) și se administrează cu precauție la pacienții cu boală activă ușoară până la moderată.

### TRATAMENTE PENTRU LES GRAV

- Glucocorticoizi.
- Agenți citotoxici/imunosupresivi – se adaugă la glucocorticoizi în tratamentul LES grav.
  1. Ciclofosfamidă – administrată în pulsterapie i.v. 500-700 mg/m<sup>2</sup> x 6 luni, urmată de tratament de întreținere cu mycofenolat-mofetil sau azatioprină. Studiile europene au demonstrat că administrarea de ciclofosfamidă 500 mg la 2 săptămâni, 6 doze este eficientă, dar rămâne de demonstrat dacă aceste date pot fi aplicate la populația SUA.
  2. Mycofenolat-mofetil – 2-3 g/zi; datele privind eficacitatea sunt limitate la nefrită. O mare parte dintre pacienții negri par să răspundă la mycofenolat-mofetil în comparație cu ciclofosfamidă.
  3. Azatioprina – pare să fie eficientă, dar răspunsul terapeutic este lent.

## ARTRITA REUMATOIDĂ (AR)

### DEFINIȚIE ȘI PATOGENEZĂ

AR este o afecțiune multisistemică cronică de etiologie necunoscută, caracterizată prin sinovită inflamatorie persistentă, implicând de obicei articulațiile periferice simetrice. Deși distrugerea cartilajului, eroziunile osoase și deformarea articulațiilor sunt semnele distinctive, evoluția AR poate fi destul de variabilă. A fost observată o asociere cu HLA-DR 4; în inițierea bolii, sunt implicați atât factorii genetici, cât și cei de mediu. Progresia AR este un eveniment imunologic în care leziunea articulară este cauzată de hiperplazia sinovială, infiltrarea limfocitară a țesutului sinovial și producția locală de citokine și chemokine prin activarea limfocitelor, a macrofagelor și a fibroblastelor.

### MANIFESTĂRI CLINICE

Prevalența AR este de aproximativ 0,5-10% din populație, femeile sunt afectate de aproximativ trei ori mai frecvent ca bărbații; prevalența crește cu vârsta, debutul este cel mai frecvent în a patra și a cincea decadă de viață.



## Manifestări articulare

Caracteristică este poliartrita simetrică a articulațiilor periferice cu durere, tumefiere și sensibilitate la nivelul articulațiilor afectate; redoarea matinală este frecventă; cele mai frecvent afectate articulații sunt cele interfalangiene proximale (PIP) și metacarpofalangiene (MCP); odată cu inflamația persistentă, pot apărea deformări articulare.

## Manifestări extracelulare

*Cutanate* – noduli reumatoizi, vasculită.

*Pulmonare* – noduli, fibroză interstițială, bronșiolită obliterantă – pneumonie organizată (BOOP), pleurită, sindromul Caplan [AR sero (+) asociat cu pneumoconiaza].

*Oculare* – keratoconjunctivita sicca, episclerita, sclerită.

*Hematologice* – anemie, sindromul Felty (splenomegalie și neutropenie).

*Cardiace* – pericardită, miocardită.

*Neurologice* – mielopatie secundară, boli spinale cervicale, blocaj, vasculită.

## EVALUARE

- Anamneză și examinare fizică concentrată pe articulații.
- Factorul reumatoid (FR) este prezent la > 66% dintre pacienți; prezența sa se corelează cu AR gravă, noduli, manifestări extracelulare.
- Anticorpi anti-proteină citulinată ciclică (anti-CCP) au o sensibilitate similară, dar specificitatea este mai mare ca a FR; sunt mai utili în AR timpurie; sunt prezenți în special la pacienții cu boală agresivă și cu tendință la dezvoltarea eroziunilor osoase.
- Alte date de laborator: hemoleucogramă, VSH.
- Analiza lichidului sinovial – este utilă pentru excluderea infecției și a artreiei cu depunere de cristale.
- Evaluarea radiografică – osteopenie juxtaarticulară, îngustarea spațiului articular, eroziuni marginale. Este necesară și o radiografie toracică.

## DIAGNOSTIC

Diagnosticul nu este dificil la pacienții cu boală tipică stabilită. Criteriile de clasificare au fost revizuite în anul 2010 (Tabelul 321-1, p. 2745, în HPIM-18).

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu: guta, LES, artrita psoriazică, artrita infecțioasă, osteoartrita, sarcomul.

## TRATAMENT

### Artrita reumatoidă

Scopurile terapiei AR sunt: ameliorarea durerii, reducerea inflamației, îmbunătățirea/menținerea funcției, prevenirea afectării cronice a articulațiilor și controlul implicațiilor sistemice. Este o tendință în creștere de tratare agresivă a AR de timpuriu în evoluția bolii (Tabelul 321-2, p. 2748-2749, HPIM-18). Toate tratamentele pentru AR au o toxicitate individuală, ceea ce impune un screening pretratament și monitorizare.

- Educația pacientului în ceea ce privește afecțiunea, protejarea articulațiilor.
- Fizioterapie și terapie ocupațională – creșterea forței musculaturii periarticulare; se iau în considerare o serie de instrumente osteopedice și de asistență.

- Aspirină sau AINS.
- Glucocorticoizi administrați intraarticular.
- Glucocorticoizi sistemici.
- Medicamente antireumatice care modifică boala (DMARD) – de exemplu, metotrexat, hidroxiclorochină, sulfasalazină, leflunoid.
- Terapii biologice.
- Agenți modulatori ai TNF (etanercept, infliximib, adalimumab, golimumab, certolizumab) – sunt eficienți în controlul AR la mulți dintre pacienți; pot încetini rata de progresie a leziunii articulare radiografice și scăderea dizabilității, dar trebuie administrați cu prudență din cauza infecțiilor grave și a toxicității individuale.
- Abatacept (CTLA 4-IG) – inhibă activarea celulelor T; se poate administra singur sau în asocieră cu metotrexat.
- Rituximab – anticorp chimeric anti-CD 20 care epuizează celulele B mature; a fost aprobat pentru tratamentul AR.
- Tocilizumab – anticorp monoclonal umanizat anti-receptor IL-6.
- Anakinra – antagonist al receptorului IL-1 aprobat pentru AR, dar utilizat rareori din cauza eficacității clinice modeste.
- Tratament chirurgical – poate fi luat în considerare pentru afectarea funcțională gravă cauzată de deformările articulare.

## ■ SCLEROZA SISTEMICĂ (SCLERODERMIA)

### ■ DEFINIȚIE ȘI PATOGENEZĂ

Scleroza sistemică (SS) este o afecțiune multisistemică, de cauză necunoscută, caracterizată prin fibroza pielii (sclerodermie) și implicarea specifică a organelor interne (în special tractul GI, plămânii, inima și rinichii). Patogenia este neclară; sunt implicate mecanisme imunologice care determină afectarea endoteliului vascular și activarea fibroblastelor.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

- *Cutanate* – edem urmat de fibroza pielii (în special la nivelul extremităților, al feței, al trunchiului); telangiectazie; calcinoză; fenomen Raynaud.
- *Artralgii și/sau artrită*.
- *GI* – hipomotilitate esofagiană; hipofuncție intestinală.
- *Pulmonare* – fibroză, hipertensiune pulmonară, alveolită.
- *Cardiace* – pericardită, cardiomiopatie, tulburări de conducere.
- *Renale* – hipertensiune, criză/insuficiență renală.

Pot fi identificate două forme distincte:

1. SS cutanată difuză – dezvoltarea rapidă a fibrozei cutanate simetrice la nivelul extremităților proximale și distale, al feței și trunchiului. Riscul de apariție a bolii viscerale timpurii în cursul evoluției este crescut.
2. SS cutanată limitată – se caracterizează prin prezența fenomenului Raynaud cu mult timp înainte de apariția altor manifestări; afectarea pielii este limitată la degete (sclerodactilie), extremitatea distală și față; are un prognostic mai bun; o formă de SS limitată are trăsăturile sindromului CREST (calcinoză, fenomen Raynaud, tulburări de motilitate esofagiană, sclerodactilie, telangiectazie).



**EVALUARE**

- Anamneză și examinare fizică, acordându-se o atenție specială tensiunii arteriale (care caracterizează boala renală).
- Date de laborator: VSH, ANA (pattern anticentromer asociat cu SS limitată), anticorpi specifici, de exemplu, antitopoizomerază I (Scl.70), analiza urinei. Au fost descriși autoanticorpi corelați cu trăsături clinice specifice (Tabelul 323-3, p. 2760, HPIM-18).
- Examen radiologic: radiografie toracică, examen radiologic Gi baritat dacă este indicat, radiografia mâinii (care poate evidenția resorbțiile distale și calcinoza).
- Examen adițional: ECG, ecografie, teste funcționale pulmonare, biopsia cutanată.

**TRATAMENT****Scleroza sistemică**

- Educarea pacientului în ceea ce privește purtarea de haine călduroase, stoparea fumatului, măsuri antireflux.
- Blocantele canalelor de calciu (de exemplu, nifedipină) sunt indicate în fenomenul Raynaud. Alte medicamente cu beneficii potențiale sunt: sildenafil, losartan, nitroglicerina, fluoxetina, bosentan, simpatotomie digitală.
- Inhibitorii ECA sunt importanți pentru controlul hipertensiunii arteriale și limitarea progresiei bolii renale.
- Pentru refluxul esofagian, se recomandă antiacide, antagoniști  $H_2$ , omeprazol și metoclopramid.
- D-penicilamina are beneficii controversate în reducerea fibrozei cutanate și prevenirea afectării organelor; nu s-au demonstrat efecte benefice la doze > 125 mg la fiecare două zile.
- Glucocorticoizii nu și-au demonstrat eficacitatea în întârzierea progresiei SS; sunt indicați pentru miozita inflamatorie sau pericardita; doze înalte administrate de timpuriu se pot asocia cu precipitarea insuficienței renale.
- Ciclofosfamidă – îmbunătățește funcția pulmonară și supraviețuirea la pacienții cu alveolită.
- Eprostamolul (prostaciclina) și bosentanul (antagonist al receptorului endotelina-1) pot ameliora hemodinamica cardiopulmonară la pacienții cu hipertensiune pulmonară.

**BOALĂ MIXTĂ DE ȚESUT CONJUNCTIV (MCTD)****DEFINIȚIE**

MCTD este un sindrom caracterizat printr-o combinație de trăsături clinice similare celor din LES, SS, polimiozită și AR; uneori, este asociată prezența de titruri înalte de anticorpi circulanți anti-ribonucleoproteină nucleară (RNP). Există controverse dacă MCTD este o entitate clinică distinctă sau un subtip de LES sau SS.

**MANIFESTĂRI CLINICE**

Simptomele MCTD sunt: fenomenul Raynaud, poliartrita, tumefacția mâinilor, fibroza pulmonară, miopatia inflamatorie. În aproximativ 25% dintre cazuri apare afectare renală. Modificările de laborator includ: titruri înalte ale ANA, niveluri foarte înalte de RNP, FR pozitiv la 50% dintre pacienți.

**EVALUARE**

Similară evaluării LES sau SS.

**TRATAMENT**

Boală mixtă de țesut conjunctiv

Sunt publicate date puține. Tratamentul se bazează pe manifestări cu o abordare asemănătoare cu cea pentru LES/SS/polimiozită/AR.

**SINDROMUL SJÖGREN****DEFINIȚIE**

Sindromul Sjögren este o afecțiune imunologică cu distrugerea limfocitară progresivă a glandelor exocrine ce determină cel mai frecvent uscăciune simptomatică a ochilor și a gurii; se poate asocia cu manifestări extraglandulare; afectează predominant femeile de vârstă mijlocie; poate fi primară sau secundară când apare în asociere cu alte boli autoimune.

**MANIFESTĂRI CLINICE**

- *Constituționale*: stare de oboseală.
- *Afectare oculară* – keratoconjunctivită sicca (KCS) și xerostomia.
- *Uscăciunea altor structuri* – mucoasa nazală, vaginală, trahee, piele.
- *Manifestări extraglandulare* – artralgie/artrită, fenomen Raynaud, limfadenopatie, pneumonită interstițială, vasculită (de obicei, cutanată), nefrită, limfom.

**EVALUARE**

- Anamneză și examinare fizică – cu atenție specială asupra examenului cavității bucale, ocular, limfatic, și a prezenței altor afecțiuni autoimune.
- Prezența autoanticorpilor este trăsătura caracteristică a bolii (ANA, FR, anti-R<sub>o</sub>, anti-L<sub>3</sub>).
- Alte teste de laborator – VSH; hemoleucogramă; teste funcționale renale, hepatice și tiroidiene; electroforeza proteinelor serice (SPEP) (frecvent hiper-gamaglobulinemie sau gamopatie monoclonală); analize urinare.
- Examenul cavității bucale – flux salivar nestimulat, examen dentar.
- Biopsia glandelor salivare labiale – evidențiază infiltrația limfocitară și distrugerea țesutului glandular.

**DIAGNOSTIC**

Au fost stabilite criteriile de diagnostic intervenționale pe baza trăsăturilor clinice și de laborator (vezi tabelul 324-5, p. 2772, în HPIM-18).

**TRATAMENT**

Sindromul Sjögren

- Control regulat stomatologic și oftalmologic.
- Uscăciunea ochilor – lacrimi artificiale, unguente oftalmice lubrifiante, stimulare locală cu picături de adenozin monofosfat ciclic sau ciclosporină.
- Xerostomia – lichide în cantități mici și dese, dropsuri fără zahăr.
- Pilocarpină sau cevimelină – pot fi utile în manifestările de uscăciune a mucoaselor.



- Hidroxiclorochină – utilă pentru artralгии.
- Glucocorticoizi – nu sunt utili pentru manifestările de uscăciune a mucoaselor, dar sunt eficienți în tratamentul manifestărilor extraglandulare.

## SINDROMUL ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI (APS)

### DEFINIȚIE

APS este o trombofilie dobândită mediată de autoanticorpi, caracterizată prin tromboze arteriale sau venoase recurente și/sau complicații obstetricale, în prezența autoanticorpilor împotriva unor proteine plasmatiche ce se fixează pe fosfolipide (PC). Poate apărea singur (primar) sau în asociere cu alte afecțiuni autoimune (secundar).

### MANIFESTĂRI CLINICE

Constau în manifestări trombotice și complicații obstetricale (Tabelul 320-1, p. 2737, HPIM-18). APS fulminantă (CAPS) este o boală tromboembolică rapid progresivă care implică trei sau mai multe organe și care are o evoluție severă.

### EVALUARE

Pentru diagnostic, se fac teste de coagulare, timp parțial de tromboplastină, timpul de coagulare cu kaolin, timpul de diluție Russell cu venin de viperă; alte teste sunt: titrul anticorpilor anticardioplipidici, glicoproteinelor  $\beta_2$ , protrombinei. Se recomandă efectuarea a două teste, la un interval de 12 săptămâni.

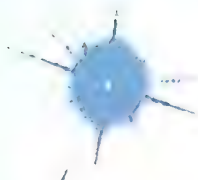
### DIAGNOSTIC

Diagnosticul necesită cel puțin un criteriu clinic și un criteriu de laborator.

### TRATAMENT

#### Sindromul anticorpilor antifosfolipidici

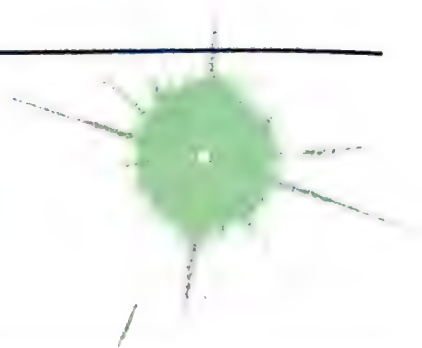
- După primul eveniment trombotic, se administrează warfarină toată viața, urmărind menținerea INR între 2,5 și 3,5.
- Pentru prevenirea complicațiilor sarcinii, se recomandă aspirină 80 g/zi în asociere cu heparină. Imunoglobulinele i.v. (IVIG) pot, de asemenea, să prevină avortul.
- Pentru APS fulminant se recomandă IVIG, anti-CD 20 și antitrombotice (fondaparinux sau rivaroxaban).



Pentru mai multe informații, vezi Hahn B. H.: Systemic Lupus Erythematosus, cap. 319, p. 2724; Shah A., St. Clair E. W.: Rheumatoid Arthritis, cap. 321, p. 2738; Varga J.: Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders, cap. 323, p. 2757; Moutsopoulos H. M., Tzioufas A. G.: Sjögren syndrome, cap. 324, p. 2770; și Moutsopoulos H. M., Vlachoyiannopoulos P. G.: Antiphospholipid Antibody Syndrome, cap. 320, p. 2736, p. 2736, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 170

## Sindroame vasculitice



### ■ DEFINIȚIE ȘI PATOGENIE

Vasculita este un proces clinicopatologic caracterizat prin inflamația și lezarea vaselor sangvine, compromiterea lumenului vascular cu producerea de ischemie. Manifestările clinice depind de mărimea și localizarea vasului afectat. Majoritatea sindroamelor vasculitice par să fie mediate de mecanisme imune. Vasculita poate fi limitată la un singur organ (primară) sau secundară unui alt proces patologic. Sindroamele vasculitice unice pot fi foarte diferite în ceea ce privește trăsăturile clinice, severitatea bolii, trăsăturile histologice și tratamentul.

### ■ SINDROAME VASCULITICE PRIMARE

#### Granulomatoza cu poliangieită (Wegener)

Este o vasculită granulomatoasă a tractului respirator superior și inferior asociată cu glomerulonefrită; leziunile căilor aeriene superioare care afectează nasul și sinusurile pot determina apariția de secreții nazale purulente sau sangvinolente, ulceratii ale mucoasei, perforația septului nazal și distrugerea cartilajului (nasul în șă). Implicarea pulmonară poate să fie asimptomatică sau pot apărea tuse, hemoptizie, dispnee; se poate produce și afectare oculară; glomerulonefrita poate evolua rapid, fără simptome și poate duce la insuficiență renală.



#### Sindromul Churg-Strauss

Este o vasculită granulomatoasă care implică sisteme de organe multiple, în special plămânul; se caracterizează prin astm bronșic, eozinofilie periferică, infiltrarea eozinofilică tisulară; poate apărea glomerulonefrita.

#### Poliarterita nodoasă (PAN)

În această afecțiune sunt implicate arterele musculare de mărime medie; se asociază frecvent cu anevrism arteriografic; afectează de obicei arterele renale, ficatul, tractul GI, nervii periferici, tegumentele, inima; se poate asocia cu hepatita B.

#### Poliangeita microscopică

Este o vasculită a vaselor mici, care poate afecta glomerulii și plămânii; de asemenea, pot fi afectate și vasele de mărime medie.

#### Arterita cu celule gigante

Este o inflamație a arterelor medii și mari; afectează în principal artera temporală, dar și vasele sistemice de dimensiuni mari. Simptomele sunt: cefalee, claudicația maseterilor/a limbii, durere la nivelul scalpului, febră, simptome musculoscheletice (polimialgia reumatică); este o complicație determinată de afectarea vaselor oculare.



**Arterita Takayaste**

Este o boală inflamatorie a arterelor de calibru mare, cu predilecție marcată pentru arcu aortic și ramurile sale; afectează în special femeile tinere și se caracterizează prin simptome inflamatorii sau ischemice la nivelul brațelor și al gâtului, simptome inflamatorii sistemice, insuficiență aortică.

**Purpura Henoch-Schönlein**

Se caracterizează prin implicarea tegumentelor, a tractului GI, a rinichilor; apare mai ales la copii și poate recidiva după o remisiune inițială.

**Vasculita crioglobulinemică**

Majoritatea cazurilor se asociază hepatitei C în care un răspuns aberant imun determină formarea de crioglobuline; se caracterizează prin vasculită cutanată, artrită, neuropatie periferică și glomerulonefrită.

**Vasculita cutanată idiopatică**

Vasculita cutanată este definită în sens larg ca inflamația vaselor sanguine dermice; în 70% dintre cazuri este cauzată de o boală subiacentă (vezi „Sindroame vasculitice secundare” mai jos), iar 30% sunt idiopatice.

**Alte sindroame vasculitice**

- Boala Kawasaki (sindromul adenopatic cutaneumucos)
- Vasculita izolată a sistemului nervos central
- Sindromul Behçet
- Sindromul Cogan
- Sindromul poliangeitei suprapusă parțial

**■ SINDRAOME VASCULITICE SECUNDARE**

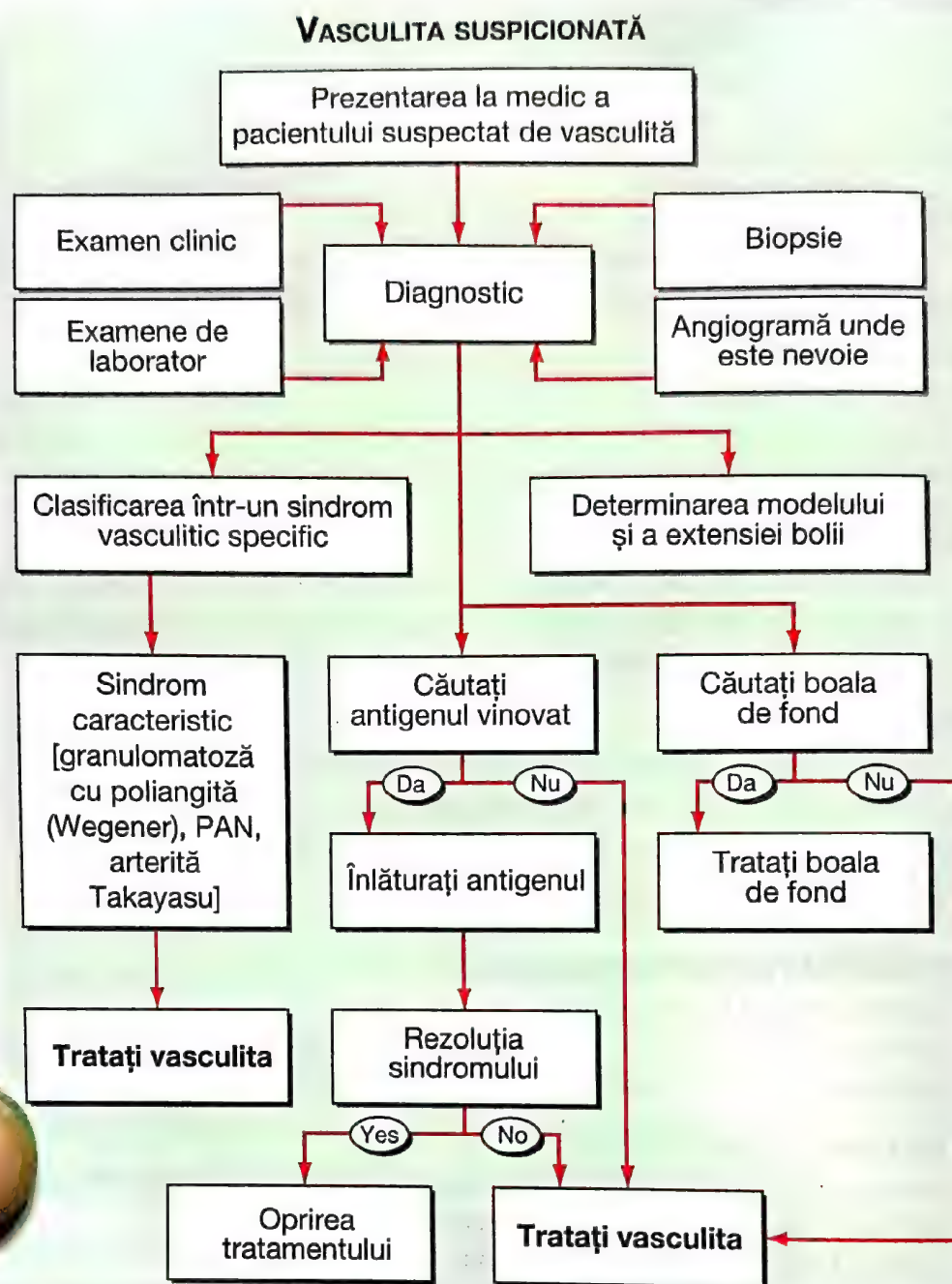
- Vasculita indusă medicamentos
- Boala serului
- Vasculite asociate cu infecții, neoplazii, boli reumatice

**■ EVALUARE (VEZI FIG. 170-1)**

- Anamneză și examinare fizică minuțioasă – cu referire specială la manifestările ischemice și simptomele/semnele inflamatorii sistemice.
- Examen de laborator – sunt importante pentru evaluarea implicării organice: hemoleucogramă completă, VSH, teste funcționale renale, examenul urinei. Pentru excluderea altor afecțiuni, sunt necesare: ANA, factorul reumatoid, anti-GBM, serologie pentru hepatita B/C, HIV.
- Autoanticorpii antineutrofilici citoplasmatici (ANCA) se asociază cu granulomatoza cu poliangeită (Wegener), poliangeita microscopică; sunt prezenți și la unii pacienți cu sindrom Churg-Strauss; prezența ANCA este adjuvantă și titrarea lor nu poate înlocui biopsia ca metodă diagnostică sau pentru ghidarea tratamentului.
- Examine radiologice – trebuie efectuată radiografia toracică, chiar în absența simptomelor.
- Diagnostic – de obicei, se poate baza doar pe arteriogramă sau biopsia organului afectat.

**■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL**

Este orientat de manifestările de organ. În unele situații, include infecții și neoplazii, care trebuie excluse înainte de începerea tratamentului imunosupresiv.



**FIGURA 170-1** Algoritm pentru abordarea unui pacient cu suspiciune diagnostică de vasculită. PAN, poliartrita nodoasă.

De asemenea, trebuie acordată atenție bolilor care pot imita vasculitele (Tabelul 170-1).

### TRATAMENT Sindroamele vasculitice

Tratamentul se bazează pe sindromul vasculitic specific și pe severitatea manifestărilor. Tratamentul imunosupresiv trebuie evitat în afecțiunile care rareori determină disfuncție ireversibilă a sistemelor de organe sau care, de obicei, nu răspund la acești agenți (de exemplu, vasculita cutanată izolată). Medicamentele antivirale joacă un rol important în tratamentul



**TABELUL 170-1 AFECȚIUNI CARE POT IMITA VASCULITA****Boli infecțioase**

Endocardita bacteriană  
Infecția gonococică diseminată  
Histoplasmoza pulmonară  
Coccidioidomicoza  
Sifilisul  
Boala Lyme  
Febra pătată a Munților Stâncoși  
Boala Whipple

**Cogulopatii/microangiopatii trombotice**

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici  
Purpura trombotică trombocitopenică

**Neoplazii**

Mixomul atrial  
Limfomul  
Carcinomatoza

**Intoxicații medicamentoase**

Cocaina  
Amfetamina  
Alcaloizi de ergot  
Metisergid  
Arsenic

**Sarcoidoza****Boala ateroembolică**

Boala cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară (sindromul Goodpasture)

**Amiloidoza****Migrena**

vasculitei asociate cu hepatita B sau C. Glucocorticoizii singuri pot controla arterita cu celule gigantice și arterita Takayasu. Tratamentul care asociază glucocorticoizii cu un alt medicament imunosupresor este foarte important în sindroamele cu afectare multiorganică gravă, în special glomerulonefrita activă. Medicamentele cel mai frecvent utilizate sunt:

- Prednison 1 (mg/kg corp)/zi inițial, apoi doza se scade treptat.
- Ciclofosfamidă 2 (mg/kg corp)/zi, ajustată pentru a evita leucopenia severă. Pentru minimizarea afectării vezicii urinare, medicamentul se administrează dimineața, cu o cantitate mare de lichid. Ciclofosfamidă administrată intravenos (15 (mg/kg corp) 3 doze la 2 săptămâni, apoi la

- **Durere și redoare în zona lombară** – nu se ameliorează în clinostatism, adesea prezintă nopătea, forțând pacientul să se ridice din pat, se agravează dimineața, se ameliorează cu mișcare, are debut insidios, durata este > 3 luni (adesea numite simptome de durere lombară „inflamatorie”).

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Spondilita anchilozantă este o boală inflamatorie cronică și progresivă care afectează scheletul axial, având ca trăsătură caracteristică sacroileita (de obicei, bilaterală). De asemenea, pot fi afectate articulațiile periferice și structuri extra-articulare. Boala afectează mai frecvent bărbații în a doua sau a treia decadă de viață, există o asociere puternică cu antigenul de histocompatibilitate HLA-B 27.

## ■ DEFINIȚIE

# Spondilita anchilozantă

## CAPITOLUL 171

Pentru mai multe informații, vezi Langford C. A., Fauci A. S.: The Vasculitis Syndromes, cap. 326, p. 2785, în HPIM-18.

- 3 săptămâni) poate, de asemenea, să inducă remisiunea, dar se asociază cu o rată crescută de recidivare. Tratamentul trebuie să dureze 3-6 luni, apoi se face tranziția către terapie de întreținere cu metotrexat sau azatioprină).
- Rituximab 375 (mg/m<sup>2</sup>)/săptămână, 4 săptămâni. Este la fel de eficient ca ciclofosamidă în inducerea remisiunii granulomatozei cu polianegită (Wegener) sau a polianegitei microscopice. Nu există studii clare despre rata de remisiune, siguranța administrării pe termen lung și frecvența repetării dozei.
- Metotrexatul în doze săptămânale de maximum 25 mg poate fi folosit pentru a induce remisiunea la pacienții cu granulomatoză cu polianegită (Wegener) sau polianegită microscopică care au o boală ce nu pune imediat viața în pericol sau care nu tolerează ciclofosamidă. De asemenea, poate fi folosit în menținerea remisiunii după inducerea cu ciclofosamidă. Nu se utilizează în insuficiența renală sau hepatopatie cronică.
- Azatioprina 2 (mg/kg corp)/zi este mai puțin eficientă în tratamentul bolii active, dar este utilă în tratamentul de întreținere al remisiunii după inducerea cu ciclofosamidă.
- Micofenolat mofetil (1000 mg x 2/zi) este mai puțin eficient ca azatioprina în menținerea remisiunii, dar reprezintă o opțiune de tratament la pacienții care nu tolerează sau au prezentat recăderi la metotrexat și azatioprină.
- Plasmaterapie poate avea un rol adjuvant în glomerulonefrita rapid progresivă.



- *Artrita extraaxială* – articulația șoldului și a umărului – 25-35%, alte articulații periferice – până la 30%, adeseori asimetric.
- *Durere toracică* – din cauza implicării scheletului toracic și a inserțiilor musculare.
- *Durere extra/justaarticulară* – cauzată de „entezită”, inflamație la nivelul inserției osoase a tendoanelor și ligamentelor; afectează frecvent marele trohanter, crestele iliace, tuberozita ischiatică, tuberculi tibiali, calcaneul.
- *Manifestări extraarticulare*—uveita anterioară acută la circa 20% dintre pacienți, aortita, insuficiența aortică, inflamația GI, tulburări de conducere cardiacă, amiloidoza, fibroza pulmonară bilaterală a lobilor superiori.
- *Simptome constituționale* – febră, stare de oboseală, scădere în greutate.
- *Complicații neurologice* – legate de fractura/dislocația (poate apărea chiar la traumatisme minime), subluxația atlanto-axială (poate determina compresie medulară), sindromul de coadă de cal.

### ■ EXAMEN FIZIC

- Sensibilitate crescută la nivelul articulațiilor implicate.
- Diminuarea expansiunii toracice.
- Diminuarea flexiei anterioare a coloanei lombare (testul Schober).

### ■ EVALUARE

- Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C reactivă crescute la majoritatea pacienților.
- Anemie ușoară.
- Factor reumatoid și ANA negative.
- Determinarea HLA-B 27 poate fi utilă la pacienții cu semne și simptome de durere lombară inflamatorie, dar examen radiologic normal.
- Examinarea radiologică: efectuată precoce, poate fi normală. Articulațiile sacroiliace: de obicei, afectarea este simetrică. Eroziuni osoase cu „pseudolărgirea” spațiului articular, urmate de fibroză și anchiloză. Coloana vertebrală: aspect de vertebre „pătrate”, sindesmofite, osificarea inelului fibros și a ligamentului longitudinal anterior, determinând aspectul de „coloană de bambus”. Zonele afectate de entezită se pot osifica, devenind vizibile pe radiografie. RMN este procedura de elecție când radiografia simplă nu evidențiază modificările sacroiliace și poate arăta inflamația articulară timpurie, modificările la nivelul cartilajului și tumefierea măduvei osoase.

### ■ DIAGNOSTIC (TABELUL 171-1)

#### Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu spondiloartropatiile asociate cu artrita reactivă, artrita sporiazică, artrita enteropatică (Tabelul 171-2) și cu hiperostoza scheletică idiopatică difuză.

#### TRATAMENT Spondilita anchilozantă

- Programele de exerciții fizice pentru menținerea posturii și a mobilității sunt foarte importante.
- S-a demonstrat că agenții modulatori TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) supresează evoluția bolii și îmbunătățesc funcția.
- AINS (de exemplu, indometacin 75 mg cu eliberare lentă, o dată de două ori pe zi) sunt utile pentru majoritatea pacienților.

**TABELUL 171-1 CRITERIILE ASAS PENTRU CLASIFICAREA SPONDILOARTRITEI (PENTRU A FI APLICATĂ LA PACIENȚII CU DURERE LOMBARĂ  $\geq 3$  LUNI ȘI VÂRSTA DE DEBUT  $< 45$  DE ANI)<sup>a</sup>**

**Sacroileita la examinările imagistice plus  $\geq 1$  trăsătură a SpA sau HLA-B 27 plus  $\geq 2$  trăsături a SpA**

Sacroileita la examinările imagistice

- Inflamație activă (acută) pe RMN foarte sugestivă pentru sacroileita asociată SpA<sup>b</sup>

și/sau

- Sacroileita definită radiologic conform criteriilor New York modificate<sup>c</sup>

Trăsături ale SpA

- Durere lombară inflamatorie<sup>d</sup>
- Artrită<sup>e</sup>
- Entezită (câlcâi)<sup>f</sup>
- Uveită anterioară<sup>g</sup>
- Dactilită<sup>e</sup>
- Psoriazis<sup>e</sup>
- Boală Crohn sau colită ulcerativă<sup>e</sup>
- Răspuns bun la AINS<sup>h</sup>
- Antecedente heredocolaterale de SpA<sup>i</sup>
- HLA-B 27
- Proteină C reactivă crescută<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Sensibilitate 85%, specificitate 84%. Ramura imagistică (sacroileita) are o sensibilitate de 66% și o specificitate 97%.

<sup>b</sup> Edemul măduvei hematogene și/sau STIR (Short-Tau Inversion Recovery) sau imaginea T1 amplificată cu gadoliniu.

<sup>c</sup> Grad bilateral  $\geq 2$  sau grad unilateral 3 sau 4.

<sup>d</sup> Vezi textul pentru criterii.

<sup>e</sup> Trecut sau prezent, diagnosticat de un medic.

<sup>f</sup> Durere sau sensibilitate în trecut sau în prezent la examinarea inserției calcaneene a tendonului lui Achile sau a fasciei plantare.

<sup>g</sup> Anterioară sau în prezent, confirmată de un medic oftalmolog.

<sup>h</sup> Ameliorarea evidentă a durerii lombare la 24-48 de ore după o doză completă de AINS.

<sup>i</sup> Rude de gradul întâi sau al doilea cu spondilită anchilozantă (SA), psoriazis, uveită, artrită reactivă (Ar) sau boală inflamatorie intestinală (BI).

<sup>j</sup> După excluderea altor cauze de creștere a nivelului proteinei C reactive.

**Abrevieri:** ASAS, Societatea internațională de evaluare a spondilartritelor (Assessment of Spondyloarthritis International Society); AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; SpA, spondilartrită.

**Sursă:** după M. Rudwalit și colab.: *Ann Rheum DIS*, 68.777, 2009. Copegright 2009, cu permisiunea BMJ Publishing Grop L<sup>td</sup>.

- Sulfasalazină 2-3 g/zi are beneficii modeste, în special în artrita periferică.
- Metotrexatul este utilizat frecvent, dar nu pare a fi eficace.
- Nu există studii bine documentate în ceea ce privește rolul glucocorticoizilor sistemici.
- Glucocorticoizii administrați intraarticular sunt utilizați pentru entezita persistentă sau sinovita periferică. În unele cazuri, se pot administra glucocorticoizi intraocular pentru uveită cu imunosupresie sistemică; intervenția chirurgicală este necesară pentru corecția deformărilor articulare grave.



**TABELUL 171-2 CRITERIILE PENTRU SPONDILOARTRITĂ ALE GRUPULUI DE STUDIU EUROPEAN PENTRU SPONDILOARTROPATII (ESSG)<sup>a</sup>**

Durere lombară inflamatorie <sup>b</sup>	sau	Sinovită
	și	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asimetrică sau</li> <li>• Predominantă la extremitățile inferioare</li> </ul>

Unul sau mai multe dintre următoarele criterii:

- Istoric familial de SpA<sup>b</sup>
- Psoriazis<sup>b</sup>
- Boală Crohn sau colită ulcerativă<sup>c</sup>
- Uveită negonococică, cervicită sau diaree acută în decurs de o lună înainte de artrită.
- Dureri fesiere alternante<sup>d</sup>
- Entezită<sup>b</sup>
- Sacroileită la examenul radiografic<sup>b</sup>

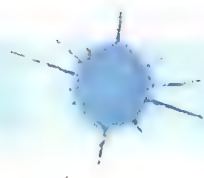
<sup>a</sup> Sensibilitate > 85%, specificitate > 85%.

<sup>b</sup> Vezi definiția în Tabelul 171-1.

<sup>c</sup> Anterioară sau în prezent, diagnosticată de un medic și confirmată prin endoscopie sau radiografie.

<sup>d</sup> Dureri anterioare sau, în prezent, alternând între regiunea gluteală stângă sau dreaptă. SpA, spondiloartrită.

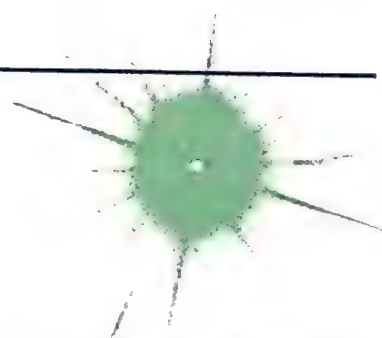
**Sursă:** după M. Dougados și colab.; J. Sieper J și colab. Copyright 2009, cu permisiunea BMJ Publishing Group Ltd.



Pentru mai multe informații, vezi Taurog J. D.: The Spondyloarthritis, cap. 321, p. 2774, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 172

### Artrita psoriazică



#### DEFINIȚIE

Artrita psoriazică este o artrită cronică inflamatorie care afectează 5-30% dintre pacienții cu psoriazis. Unii pacienți, în special cei cu spondilită, sunt purtători ai antigenului de histocompatibilitate HLA-B 27. De obicei, debutul psoriazisului precede dezvoltarea bolii articulare; aproximativ 15-20 dintre pacienți dezvoltă artrită înainte de debutul bolii cutanate. 90% dintre pacienții cu artrită psoriazică prezintă modificări ale unghiilor.

#### MODELE DE IMPLICARE ARTICULARĂ

În artrita psoriazică sunt cinci modele de implicare articulară:

- **Oligoartrita asimetrică:** implică adeseori articulațiile interfalangiene distale/proximale (DIP/PIP) de la mâini și picioare, genunchi, articulația pumnului,

gleznele; „degete în cârnați” pot fi prezente, reflectând inflamația tecii tendonului.

- Poliartrita simetrică (40%) – asemănătoare artritei reumatoide, dar factorul reumatoid este negativ și lipsesc nodulii reumatoizi.
- Implicare predominantă a articulațiilor DIP (15%): se asociază foarte frecvent cu modificări unghiale.
- Artrita „mutilantă” (3-5%): formă agresivă, distructivă de artrită cu deformarea severă a articulațiilor și distrugerii osoase masive.
- Spondilita și/sau sacroileita: implicarea axială este prezentă la 20-40% dintre pacienții cu artrită psoriazică; poate apărea în absența artritei periferice.

## EVALUARE

- Teste negative pentru factorul reumatoid.
- Anemie hipoproliferativă, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) crescută.
- Poate fi prezentă hiperuricemia.
- Infecția cu HIV trebuie suspicionată la pacienții cu formă fulminantă de boală.
- Lichid sinovial inflamator și biopsie fără caracteristici specifice.
- Modificările radiologice includ: eroziuni osoase, anchiloză osoasă, zone de resorbție osoasă la nivelul falangelor terminale, deformare de tip „toc în călimară” (proliferare osoasă la baza falangei distale cu osteoliza capetelor osoase), schelet axial cu sacroileită, sindesmofite nemarginale asimetrice.

**TABELUL 172-1 CRITERIILE CASPAR (CRITERII DE CLASIFICARE PENTRU ARTRITA PSORIAZICĂ)\***

**Pentru a îndeplini criteriile CASPAR, un pacient trebuie să prezinte boală articulară inflamatorie (articulații, coloană vertebrală sau entezită) cu  $\geq 3$  puncte pentru fiecărui dintre următoarele cinci categorii:**

1. Dovezi de psoriazis actual<sup>b,c</sup>, antecedente personale de psoriazis sau antecedente familiale de psoriazis<sup>d</sup>.
2. Distrofie unghială psoriazică tipică<sup>e</sup> observată la examinarea fizică curentă.
3. Test negativ pentru factorul reumatoid.
4. Fie dactilită curentă<sup>f</sup>, fie antecedente personale de dactilită confirmată de un medic reumatolog.
5. Dovezi radiografice de neoformație osoasă<sup>g</sup> juxtaarticulară la nivelul mâinii sau al piciorului.

\* Specificitate de 99% și sensibilitate de 91%.

<sup>b</sup> Pentru psoriazisul curent, se atribuie 2 puncte, iar pentru celelalte caracteristici se atribuie 1 punct.

<sup>c</sup> Psoriazis cutanat sau al scalpului prezent la momentul examinării, confirmat de un medic dermatolog sau reumatolog.

<sup>d</sup> Antecedente de psoriazis la o rudă de gradul întâi sau al doilea.

<sup>e</sup> Onicoliză, depresiuni punctiforme sau hiperkeratoză.

<sup>f</sup> Tumefacția întregului deget.

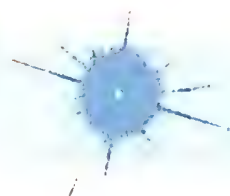
<sup>g</sup> Osificare în apropierea marginilor articulației, excluzând formarea de osteofite.

**Sursă:** după Taylor W. și colab.: *Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study.* Arthritis Rheum, 54: 2665, 2006.



**TRATAMENT** Artrita psoriazică

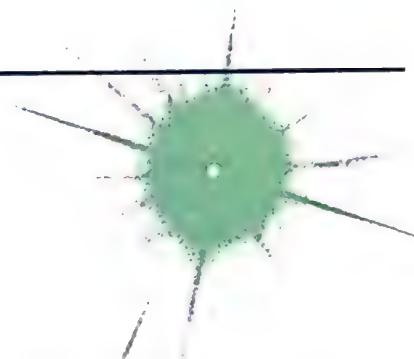
- Tratamentul coordonat este direcționat pentru tegument și articulație.
- Educarea pacientului, terapie fizică și ocupațională.
- Agenții modulatori ai TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) pot ameliora boala cutanată și articulară, întârziind progresia radiografică.
- Aletacept în combinație cu metotrexat este eficace în boala cutanată și articulară.
- AINS
- Corticosteroizii administrați intraarticular – sunt eficace în unele cazuri. Corticosteroizii administrați sistemic se utilizează rareori deoarece pot induce exacerbarea leziunilor cutanate după întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu săruri de aur și antimalarice este încă în studiu, rezultatele fiind controversate.
- Metotrexatul 15-25 mg/săptămână și sulfasalazină 2-3 g/zi au eficacitate clinică, dar nu împiedică eroziunea articulară.
- Medicamentul leflunoid poate fi eficace în boala cutanată și articulară.



Pentru mai multe informații, vezi Taurog J. D.: The Spondyloarthritides, cap. 325, p. 2774, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 173

### Artrita reactivă



#### ■ DEFINIȚIE

*Artrita reactivă* se referă la artrita nepurulentă care complică o infecție cu orice localizare în organism. Termenul a fost utilizat în special pentru spondilopatiile apărute ca urmare a infecțiilor enterale și urogenitale, întâlnite predominant la indivizii cu antigen de compatibilitate HLA-B 27.

#### ■ PATOGENEZĂ

Aproximativ 85% dintre pacienți au aloantigenul HLA-B 27. Se crede că la un individ cu fond genetic adecvat, artrita reactivă poate fi declanșată de o infecție enterală cu unul dintre următorii agenți patogeni: *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* și *Compylobacter*, o infecție genitourinară cu *Chlamydia trachomatis* și, posibil, infecții produse de alte microorganisme.

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Raportul bărbați/femei pentru artrita reactivă urmând unei infecții enterale este 1:1, în timp ce artrita reactivă după o infecție genitourinară predomină la bărbații tineri. În majoritatea cazurilor, o anamneză atentă va evidenția în

antecedente prezența unei infecții cu 1-4 săptămâni înainte de debutului simptomelor.

*Constituționale* – oboseală, stare de rău general, febră, pierdere ponderală.

*Artrită* – de obicei, acută, asimetrică, oligoarticulară, afectând predominant articulațiile inferioare; poate apărea sacroileita.

*Entezita* – inflamație la nivelul inserției osoase a tendoanelor și ligamentelor; dactilită sau degetul „în cârnăcior”; fasciită plantară și tendinită achiliană.

*Manifestări oculare* – conjunctivită de obicei ușoară; rareori, pot apărea uveita, keratita și nevrita optică.

*Uretrită* – secreție intermitentă; uneori, poate fi asimptomatică.

*Alte manifestări urogenitale* – prostatită, cervicită, salpingită.

*Leziuni musculocutanate* – la aproximativ o treime dintre pacienți, apar leziuni nedureroase la nivelul glandului penian (balanită circinată) și al mucoasei orale; keratodermită blenoragică: vezicule cutanate care devin hiperkeratozice, în special pe palme și plante.

*Manifestări rare* – pleuropericardită, insuficiență aortică, manifestări neurologice, amiloidoză secundară.

Artrita reactivă se asociază cu infecția cu HIV și poate constitui manifestarea inițială a acesteia.

#### ■ EVALUARE

- Căutarea infecției declanșatoare cu ajutorul culturilor, al serologiei sau al metodelor moleculare, după cum a sugerat clinica.
- Factor reumatoid și ANA negativi.
- Pot apărea anemie ușoară, leucocitoză, VSH crescut.
- În cazurile atipice, poate fi util HLA-B 27
- La toți pacienții trebuie efectuat screeningul pentru HIV.
- Analiza lichidului sinovial – frecvent foarte inflamator; este negativ pentru cristale sau infecție.
- Examen radiografic – pot fi evidențiate eroziuni cu formare de os periostal, osificări, sacroileită (adesea unilaterală).

#### ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al artritei reactive se face cu: artrita septică (Gram +/-), artrita gonococică, artrita indusă de cristale, artrita psoriazică.

#### TRATAMENT

##### Artrita reactivă

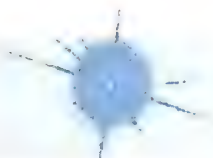
- Studiile controlate nu au reușit să demonstreze beneficiul antibioticelor în artrita reactivă. Tratamentul antibiotic prompt al uretritei acute determinate de *chlamydis* poate preveni artrita reactivă ulterioară.
- AINS (de exemplu, indometacin 25-50 mg p.o. x 3/zi) sunt eficace la majoritatea pacienților.
- Glucocorticozi administrați intraarticular.
- Sulfasalazina maximum 3 g/zi, în doze divizate poate fi eficace la pacienții cu artrită persistentă.
- Terapia citotoxică, de exemplu cu azatioprină [1-2 (mg/kg corp)/zi] sau metotrexat 7,5-15 mg/săptămânal) poate fi luată în considerare pentru boala debilitantă refractară la alte terapii; este contraindicată în infecția cu HIV.



- Agenții anti-TNF se administrează în cazurile cronice.
- Uveita necesită tratament local sau sistemic cu glucocorticoizi.

### ■ PROGNOSTIC

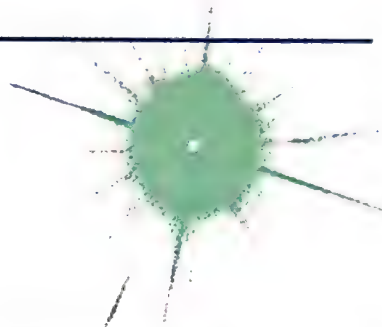
Prognosticul este variabil; 30-60% vor prezenta boală recurentă sau susținută, 15-25% dezvoltând dizabilități permanente..



Pentru mai multe informații, vezi Taurog J. D.: The Spondyloarthritides, cap. 325, p. 2774, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 174

### Artroza



### ■ DEFINIȚIE

Artroza este o afecțiune caracterizată prin insuficiență articulară progresivă, în care toate structurile articulare suferă modificări patologice. Caracteristica patologică sine qua non a artrozei este distrugerea cartilajului articular însoțită de îngroșarea și scleroza subcondrală, apariția osteofitelor la marginea articulațiilor, distensia capsulei articulare și atrofia musculaturii periarticulare. Acestea reprezintă căile care duc la artroză, dar pasul inițial este adeseori lezarea articulară în cazul insuficienței mecanismelor de protecție.

### ■ EPIDEMIOLOGIE

Artroza este cea mai frecventă suferință articulară. Prevalența acestei afecțiuni se corelează strâns cu vârsta și este mult mai comună la femei decât la bărbați. Cei doi factori de risc majori care contribuie la apariția artrozei sunt: vulnerabilitatea și încărcarea articulară. Alți factori importanți sunt: vârsta, sexul feminin, rasa, factorii genetici, factorii nutriționali, traumatismele articulare, lezarea anterioară, nealinierea corespunzătoare a formațiunilor de la nivelul articulației, deficiențe proprioceptive și obezitatea.

### ■ PATOGENEZĂ

Primele modificări în artroză încep în cartilajul articular. Cele două componente majore ale cartilajului sunt: collagenul tip 2, care conferă rezistență la rupere, și agrecanul, care este un proteoglican. În artroză, cartilajul se caracterizează prin depleția treptată a agrecanului, distrugerea matricei de collagen și pierderea collagenului de tip 2, ceea ce duce la o vulnerabilitate crescută.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Artroza poate afecta aproape orice articulație, dar apare de obicei la articulațiile care suportă greutatea și care sunt utilizate frecvent (genunchi, șold, coloană vertebrală și mâini). Articulațiile mâinii cele mai afectate sunt: DIP, PIP sau prima articulație carpometacarpială (baza policelui), articulațiile metacarpofalangiene sunt rareori afectate.

## Simptome

- Durere articulară agravată de utilizarea articulației, implicând una sau mai multe articulații (durerea în repaus și durerea nocturnă apar rareori)
- Redoarea articulară care apare după o perioadă de inactivitate sau dimineata poate fi prezentă, dar de obicei are o durată scurtă (< 30 de minute)
- Pierderea mobilității articulare sau limitarea funcțională.
- Instabilitate articulară
- Deformări articulare
- Crepitații osoase („trosnituri“)

## Examen fizic

- Monoartrită sau oligo/poliartrită asimetrică cronică.
- Tumefacții „osoase” sau ferme ale marginilor articulare, de exemplu, nodulii Heberdin (DIP la mână) sau nodulii Bouchard (PIP la mână).
- Rareori poate apărea o sinovită ușoară, cu revărsat lichidian „rece”.
- Crepitații – zgomote la nivelul articulațiilor la mișcări pasive sau active în articulație.
- Deformări; de exemplu, artroza genunchiului (gonartroza) poate afecta compartimentul medial, lateral sau patelofemural, determinând deformări tip valgus sau varus.
- Restricționarea mișcărilor, de exemplu, limitarea rotației interne la nivelul șoldului.
- Modificări neurologice obiective apar în cazul afectării coloanei vertebrale (afectarea discurilor intervertebrale a articulațiilor apofizare și a ligamentelor paraspinale).

## EVALUARE

- Examele de laborator de urină sunt de obicei normale.
- VSH este normal, dar poate fi crescut la pacienții care prezintă sinovită.
- Factorul reumatoid și ANA sunt negativi.
- Lichidul sinovial are culoare galben pai, cu o vâscozitate normală; leucocitele < 1 000/μL, valoare care exclude artrita cu depozit de cristale, artrita inflamatorie sau artrita septică.
- În stadiile precoce, radiografia poate fi normală, dar, pe măsură ce boala progresează, apar: îngustarea spațiului articular, scleroza osului subcondrial, chisturi subcondriale și osteofite. Eroziunile sunt diferite de cele din artrita reumatoidă și cea psoriazică deoarece acestea apar subcondrial de-a lungul zonei centrale a suprafeței articulare.

## DIAGNOSTIC

De obicei, se stabilește pe baza pattern-ului de implicare articulară. Modificările radiologice, testele de laborator și modificările lichidului sinovial pot fi utile dacă semnele sugerează o artrită inflamatorie.

## Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al artrozei se face cu: osteonecroza, articulația Charcot, artrita reumatoidă, artrita psoriazică, artrita cu depozit de cristale.

## TRATAMENT Artroza

- Scopul tratamentului – reducerea durerii și a handicapului fizic.
- Măsurile nefarmacologice vizează evitarea solicitării excesive a articulației dureroase – educarea pacientului, scăderea în greutate, folosirea adecvată a bastonului sau a altui suport, exerciții izometrice pentru fortificarea



musculaturii periarticulare, orteze/suporturi pentru corectarea alinierii articulare incorecte.

- Unguentul cu capsaicină poate ameliora durerea de genunchi sau mână.
- În cazul acetaminofenului, al salicilaților, al AINS, al inhibitorilor COX-2 – trebuie atent evaluate riscurile și beneficiile pentru fiecare bolnav.
- Tramadolul – poate fi luat în considerare la pacienții ale căror simptome nu pot fi controlate cu AINS; deoarece este un agonist opioid, obișnuirea este o potențială îngrijorare.
- Glucocorticoizii administrați intraarticular – pot produce o ameliorare a simptomelor, dar de scurtă durată.
- Hyaluronanul administrat intraarticular – se poate administra în artroza simptomatică a genunchiului și a șoldului, dar rezultatele studiilor sunt controversate.
- Glucozamina și condroitina, deși comercializate pe scară largă, nu sunt aprobate de FDA pentru tratamentul artrozei deoarece nu li s-a demonstrat științific eficacitatea.
- În artroză nu se administrează glucocorticoizii sistemici.
- Lavajul articular și debridarea artrosopice – pot fi utile la pacienții cu gonartroză la care ruperea meniscului determină simptome mecanice (de exemplu, blocaj). La pacienții care nu prezintă simptome mecanice, aceste două manevre nu aduc ameliorare mai mare decât placebo.
- Chirurgia de protezare articulară poate fi luată în considerare la pacienții cu artroză avansată, cu durere care nu răspunde la tratament și pierderea funcției articulare în cazul căreia tratamentul medical agresiv a eșuat.

Pentru mai multe informații, vezi Felson D.T.: Osteoarthritis, cap. 332, p. 2828, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 175

### Guta, pseudoguta și alte afecțiuni înrudite

#### GUTA

##### DEFINIȚIE

Guta este o afecțiune metabolică, afectând cel mai frecvent bărbații de vârstă mijlocie până la cei vârstnici, precum și femeile la menopauză. Hiperuricemia este trăsătura biologică a gutei. Când este prezentă, plasma și lichidele extracelulare se suprasaturează cu acid uric, care, în anumite condiții, se poate cristaliza, rezultând un spectru de manifestări clinice, care apar izolate sau în diferite combinații.

##### PATOGENEZĂ

Acidul uric este produsul final de degradare al nucleotidelor purinice; producția sa este strâns legată de căile metabolismului purinelor, determinantul

major al rate de biosinteză a acidului uric fiind concentrarea celulară de 5-fosforibazil-1-pirofosfat (PRPP). Acidul uric este în principal eliminat de rinichi prin mecanisme de filtrare glomerulară, secreție și reabsorbție tubulară. Astfel, hiperuricemia poate apărea într-o varietate largă de situații care determină supraproducția, excreția redusă de acid uric sau o combinație a acestora (Tabelul 359-2, p. 3183, HPIM-18).

### Artrita gutoasă acută

Cristalele de urat monosodic (MSU) prezente în articulație sunt fagocitate de leucocite; eliberarea de mediatori inflamatori și enzime lizozomale determină recrutarea de noi fagocite în articulație și inflamația sinovială.

### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

*Artrita acută* – este de obicei manifestarea clinică timpurie a gutei. În mod tipic, atacul inițial afectează o singură articulație, ulterior devenind poliarticulară. Prima articulație metatarsofalangiană (*podagra*) este cel mai frecvent afectată. Guta acută debutează adeseori noaptea, cu durere foarte mare, edem, căldură și sensibilitate. Atacul descrește spontan în intensitate după 3 până la 10 zile. Cu toate că unii pacienți au un singur atac de gută pe parcursul vieții, majoritatea prezintă recurențe la intervale care variază ca lungime și în care nu prezintă acuze articulare. Guta acută poate fi precipitată de: excesele alimentare, traumatisme, intervenții chirurgicale, consumul excesiv de alcool, tratamentul hipouricemic și diferite afecțiuni medicale grave (de exemplu, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral).

*Artrita cronică* – o parte dintre pacienții bolnavi de gută prezintă o sinovită cronică nesimetrică; rareori poate fi singura manifestare. De asemenea, pot fi prezenți tofii partiarticulari (agregate de cristale MSU în jurul unei celule gigante, reacții inflamatorii); apar în cazurile de gută cronică.

*Tofii extraarticulari* – apar adeseori la nivelul bursei olecranului, al helixului și antehelixului urechii, al suprafeței ulnare și al antebrăului, al tendonului lui Achile.

#### *Tenosinovita*

*Nefropatia uriatrică* – depunerea de cristale MSU în interstițiul renal și piramide. Poate determina insuficiență renală cronică.

*Nefropatia acută cu acid uric* – este o cauză reversibilă de insuficiență renală acută cauzată de precipitarea uratului în tubulii renali; risc crescut pentru această afecțiune au pacienții care primesc tratament citotoxic pentru o neoplazie.

*Nefrolitiaza cu acid uric* – este responsabilă de 10% dintre litiazele renale în SUA.

### ■ DIAGNOSTIC

- Analiza lichidului sinovial – trebuie efectuată pentru a confirma guta chiar dacă aspectul clinic este foarte sugestiv; aspirația articulară și demonstrarea birefringenței negative a cristalelor de MSU atât intra, cât și extraarticular la microscopul cu lumină polarizată. Pentru a exclude infecția, se efectuează colorație Gram și culturi. Cristalele de MSU pot fi, de asemenea, evidențiate în articulațiile afectate sau în depozitele tofacee.
- Acidul uric seric – nivelul normal nu exclude guta.
- Acidul uric în urină – excreția a > 800 mg/zi în condițiile unei diete normale și în absența administrării de medicamente sugerează hiperproducția.
- Screening pentru factorii de risc sau sechele – sumar de urină, creatinină serică, teste funcționale hepatice, glicemie și lipide; hemoleucogramă completă.
- Dacă se suspicionează supraproducția, se recomandă măsurarea nivelului eritrocit-hipoxantin-guanin-fosforilbazil-transferaza (HGPRT) și al PRPP.



- Radiografia articulară – poate evidenția modificări chistice, eroziuni cu margini sclerotice în artrita cronică avansată.
- Dacă se suspicionează litiaza renală se recomandă radiografie abdominală simplă (calculii sunt adeseori radiotransparenți) și uneori pielografie intra-venoasă (IVP).
- Analiza chimică a calculilor.

### Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial include: artrita septică, artrita reactivă, artrita cu depunere de calciu pirofosfat dehidrat (CPPD), artrita reumatoidă.

### TRATAMENT Guta

**HIPERURICEMIA ASIMPTOMATICĂ** Doar aproximativ 5% dintre pacienții cu hiperuricemie dezvoltă gută, de aceea în hiperuricemia asimptomatică nu se recomandă tratament medicamentos, cu excepția bolnavilor cu neoplazii care primesc terapie citostatică.

**ARTRITA GUTOASĂ ACUTĂ** Tratamentul se administrează pentru ameliorarea simptomelor deoarece atacurile sunt autolimitate și se vor rezolva spontan. La fiecare pacient trebuie luată în considerare toxicitatea medicamentelor.

- Analgezie
- AINS – tratamentul de elecție când nu există contraindicații.
- Colchicină – în general, este eficientă în primele 24 de ore de la atac; supradozarea are efecte secundare potențiale grave; este contraindicată în caz de insuficiență renală, citopenie, teste funcționale hepatice  $> 2 \times$  normal, sepsis. Se administrează p.o. 0,6 mg/zi până la ameliorarea simptomelor, apariția efectelor secundare GI sau la atingerea dozei maxime de 4 mg.
- Glucocorticoizii administrați intraarticular – artrita septică trebuie exclusă înainte de tratament.
- Glucocorticoizii sistemici – pe perioadă scurtă, trebuie luați în considerare la pacienții cu atac gutos poliarticular la care celelalte tipuri de tratament sunt contraindicate și au fost excluse infecția articulară sau sistemică.

**MEDICAMENTE PENTRU DIMINUAREA ACIDULUI URIC** Indicațiile pentru inițierea terapiei de scădere a acidului uric sunt: artrita gutoasă acută frecvent recurentă, artrita gutoasă poliarticulară, gută tofacee, litiază renală, profilaxie în cursul tratamentului citotoxic. Nu se inițiază acest tratament în timpul unui atac gutos. Inițierea terapiei poate precipita criza; se asociază cu colchicină 0,6 mg/zi, p.o. până când acidul uric este  $< 5,0$  mg/dL, apoi se întrerupe.

1. *Inhibitori ai xantin oxidazei* (alopurinol, febuxotat): scad sinteza de acid uric. Doza de alopurinol se reduce în caz de insuficiență renală. Ambele medicamente au efecte secundare și prezintă interacțiuni medicamentoase.
2. *Medicamente uricozurice* (probenecid, sulfinpirazonă): cresc excreția prin blocarea reabsorbției tubulare a acestuia; sunt ineficiente în insuficiența renală; nu sunt recomandate în următoarele situații: vârstă  $> 60$  de ani, litiază renală, prezența de tofi, excreție urinară crescută de acid uric, profilaxie în timpul terapiei citotoxice.

3. *Pegloticase*: uricază recombinată care scade nivelul acidului uric prin oxidarea uratului la alantoină. Există risc de reacții grave la perfuzie. Se utilizează doar la anumiți pacienți cu gută tofacee cronică refractară la tratamentul convențional.

### BOALA CU DEPUNERE DE CALCIU FOSFAT DEHIDRAT (CPPD) (PSEUDOGUTA)

#### DEFINIȚIE ȘI PATOGENEZĂ

Boala cu depunere de CPPD se caracterizează prin afectarea articulară inflamatorie acută sau cronică, ce afectează în special persoanele vârstnice. Articulațiile cel mai frecvent implicate sunt genunchii și alte articulații mari. Depozitele de calciu din cartilajul articular (condrocalcinoza) se pot observa pe radiografie; nu întotdeauna se asociază cu simptome.

CPPD este cel mai adesea idiopatică, dar se poate asocia cu alte afecțiuni (Tabelul 175-1).

Cristalele se pare că nu se formează în lichidul sinovial, dar posibil că sunt eliminate din cartilajul articular în spațiul articular, unde sunt fagocitate de neutrofile și determină un răspuns inflamator.

#### MANIFESTĂRI CLINICE

- *Artrita acută cu CPPD* – cel mai frecvent afectat este genunchiul, dar poate fi poliarticulară la două treimi dintre pacienți; articulația afectată este eritematoasă, tumefiată, caldă și dureroasă. Majoritatea pacienților prezintă condrocalcinoză.
- *Artropatia cronică* – modificări generative progresive în mai multe articulații; se poate asemăna cu artroza. Distribuția articulară sugerează CPPD, cele mai comune localizări fiind genunchiul, articulația pumnului, MCP, șold și umăr.
- *Sinovita proliferativă simetrică* – apare în forme familiale cu debut precoce; din punct de vedere clinic, este similară artritei reumatoide.
- Calcificarea ligamentelor și a discurilor intervertebrale.
- Stenoza spinală.

**TABELUL 175-1 CONDIȚII ASOCIATE CU BOALA CU DEPUNERE DE CPPD**

Vârstă

Boli asociate

Hiperparatiroidismul primar

Hemocromatoza

Hipofosfatazia

Hipomagnezemia

Guta cronică

Postmeniscectomie

Displazia epifizară

Ereditatea: slovaci-unguri, spanioli, spanioli-americieni (argentinieni<sup>a</sup>, columbi-  
eni și chileni), francezi<sup>a</sup>, suedezi, olandezi, canadieni, mexicani-americieni, itali-  
eni-americieni<sup>a</sup>, germani-americieni, japonezi, tunisieni, evrei, englezi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Mutații ale genei *ANKH*.



**■ DIAGNOSTIC**

- Analiza lichidului sinovial – demonstrarea prezenței cristalelor de CPPD, care sunt scurte, romboidale sau cuboidale, slab birefringente la microscopia cu lumină polarizată.
- Pe radiografie se evidențiază condrocalcinoza și modificări degenerative (îngustarea spațiului articular, scleroză/chisturi subcondrale).
- La pacienții cu vârsta < 50 de ani trebuie luate în considerare cauzele secundare ale bolii cu depunere de CPPD.

**Diagnostic diferențial**

Diagnosticul diferențial al bolii cu depunere de CPPD se face cu: artroza, AR, guta, artrita septică.

**TRATAMENT****Pseudoguta**

- AINS
- Injecții intraarticulare cu glucocorticoizi
- Colchicină (cu eficacitate variabilă)

**BOALA CU DEPUNERE DE HIDROXIAPATITĂ CALCICĂ**

Hidroxiapatita este principalul mineral din componenta oaselor și dinților. Acumularea anormală poate apărea într-o varietate de circumstanțe clinice (Tabelul 175-2). Hidroxiapatita este un factor important în *umărul Milwaukee*, o artropatie distributivă care apare la persoanele vârstnice (poate apărea și la

**TABELUL 175-2 CONDIȚII ASOCIATE CU BOALA CU DEPUNERE DE HIDROXIAPATITĂ CALCICĂ**

Vârsta
Artroza
Revărsatul hemoragic al umărului la vârstnici (umărul Milwaukee)
Artropatia distructivă
Tendinită, bursită
Calcinoza tumorală (cazuri sporadice)
Boli asociate
Hiperparatiroidism
Sindromul lapte-alcalin
Insuficiență renală/dializă pe termen lung
Boli ale țesutului conjunctiv (de exemplu, scleroză sistemică, miozită idiopatică, LES)
Calcificare heterotopică secundară afecțiunilor neurologice foarte grave (de exemplu, accident vascular cerebral, lezarea măduvei spinării)
Ereditare
Bursită, artrită
Calcinoză tumorală
Fibrodisplazie osificantă progresivă

Abrevieri: LES, lupus eritematos sistemic.

nivelul articulației genunchiului). Cristalele de hidroxiapatită au dimensiuni mici, pot fi identificate în colorație Wright (violacee) sau în colorație roșu alizarin (roșii strălucitoare). Identificarea definitivă necesită examinare la microscopul electronic sau studii de difracție radiologică. Aspectul radiografic este similar celui din boala cu depunere de CPPD. *Tratamentul* se face cu AINS, aspirații repetate și repausul articulației afectate.

#### BOALA CU DEPUNERE DE OXALAT DE CALCIU

Cristalele de oxalat de calciu ( $\text{CaOx}$ ) se pot depozita la nivelul articulațiilor în oxaloza primară (afecțiune rară) sau secundară (o complicație a insuficienței renale grave). Sindromul clinic este similar celui din gută și din boala cu depunere de CPPD. *Tratament:* nu este foarte eficient.

Pentru mai multe informații, vezi Burns C. M., Wortman R. L.: Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism, cap. 359, p. 3181; și Schumacher H. R., Chen L. X.: Gout and Other Crystal-Associated Arthropathies, cap. 333, p. 2837, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 176

### Alte afecțiuni musculo-scheletice

#### ARTRITA ENTEROPATICĂ

Atât artrita periferică, cât și cea axială se pot asocia cu boala inflamatorie a intestinului (IBD) din colita ulcerativă sau boala Crohn. Artrita poate apărea după sau înainte de instalarea simptomelor intestinale. Artrita periferică este episodică și asimetrică; afectează cel mai frecvent genunchii și gleznele. Crizele dispar de obicei după câteva săptămâni și se rezolvă complet fără a leza articulația. Poate apărea entezita (inflamație la nivelul inserției tendoanelor și ligamentelor pe os), cu aspectul caracteristic de deget „în cârnăcior”, tendinita alchiliană, fasceita plantară. Afectarea axială se manifestă ca spondilită și/sau sacroileită (adeseori asimetrică). Examenenele de laborator sunt nespecifice; factorul reumatoid (FR) este absent; doar 30-70% dintre pacienți sunt HLA-B 27 pozitivi; examenul radiologic al articulațiilor periferice este de obicei normal. Artrita axială este frecvent greu de diferențiat de spondilita anchilozantă.

#### TRATAMENT

#### Artrita enteropatică

Tratamentul se adresează IBD subiacente; AINS pot ameliora simptomele articulare, dar pot precipita acutizarea IBD; sulfasalazina este eficientă în artrita periferică; tratamentul bolii Crohn cu infliximab sau adalimumab poate ameliora artrita.



**BOALA WHIPPLE**

Boala Whipple se caracterizează la 75% dintre pacienți prin artrită, care de obicei precede apariția altor simptome. Artrita este de obicei oligo- sau poliartriculară, simetrică, tranzitorie, dar se poate croniciza. Manifestările articulare răspund la tratamentul antibiotic.

**ARTROPATIA NEUROPATICĂ**

Artropatia neuropatică, cunoscută și ca *articulația Charcot*, este o formă severă, distructivă de artropatie cu pierderea sensibilității dureroase și proprioceptive; poate apărea în: neuropatia diabetică, tabes dorsalis, siringomielie, amiloidoză, leziuni ale măduvei spinării sau ale nervilor periferici. Distribuția depinde de boala articulară subiacentă. Revărsatul articular este de obicei neinflamator, dar poate fi hemoragic. Radiografia evidențiază fie resorbție osoasă, fie formarea de os nou, cu dislocare și fragmentare osoasă.

**TRATAMENT****Artropatia neuropatică**

Obiectivul tratamentului este stabilizarea articulară; artrodeza unei articulații instabile poate ameliora funcția.

**POLICONDRIȚA RECIDIVANTĂ**

Policondrita recidivantă este o afecțiune idiopatică, ce se caracterizează prin inflamația recurentă a structurilor cartilajinoase. Manifestările principale includ afectarea cartilajului urechilor și al nasului, cu aspect flasc al urechii și deformarea „în șă” a nasului; inflamația și colapsul cartilajului bronșic și traheal; poliartrita episodică asimetrică nedeformantă. Alte manifestări pot fi: sclerita, conjunctivita, irita, keratita, insuficiența aortică, glomerulonefrita și manifestări vasculitice sistemice. Debutul este frecvent brusc, cu apariția inflamației cartilajului în 1-2 localizări. Diagnosticul se bazează pe recunoașterea modificărilor clinice tipice și este confirmat prin biopsia cartilajului afectat.

**TRATAMENT****Policondrita recidivantă**

Glucocorticoizii (prednison 40-60 mg/zi, cu reducere treptată a dozei) determină supresia activității bolii și reducerea severității/frecvenței recidivelor. Agenții citotoxici se administrează doar pacienților care nu au răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi sau care necesită doze mari pentru controlul activității bolii. La pacienții cu obstrucție a căilor aeriene este necesară traheostomia.

**OSTEOARTROPATIA HIPERTROFICĂ**

Osteoartropatia hipertrofică este un sindrom caracterizat prin neoformare osoasă perostală, degete hipocratice și artrită. Frecvent se asociază cu boala cronică pulmonară sau hepatică, afecțiuni congenitale cardiace, pulmonare sau cardiace în copilărie; de asemenea, poate fi idiopatică și familială. Simptomele includ senzație de arsură și durere, în special în extremitățile distale. Radiografia evidențiază îngroșare periostală cu neoformare osoasă la capătul distal al oaselor lungi.

**TRATAMENT****Osteoartropatia hipertrofică**

Tratamentul acestei afecțiuni constă în identificarea și tratarea bolii asociate; pentru ameliorarea simptomelor, se folosesc AINS, alte analgezice, vagotomie sau blocarea permanentă a nervului vag.

**FIBROMIALGIA**

Fibromialgia este o afecțiune frecventă, caracterizată prin dureri musculo-scheletice difuze, redoare, parestezii, tulburări ale somnului și fatigabilitate, asociate cu numeroase puncte sensibile distribuite difuz. Afectează predominant femeile. Diagnosticul se bazează pe manifestările clinice; evaluarea evidențiază punctele dureroase la nivelul țesuturilor moi, dar nu și anomalii articulare obiective prin examen fizic, examene de laborator sau radiografice.

**TRATAMENT** Fibromialgia

Medicamentele pregabalin, duloxetin și milnacipran s-au dovedit benefice în fibromialgie. De asemenea, sunt utile benodiazepinele sau antidepresivele triciclice pentru tulburările de somn și măsurile locale (căldură, masaj, injecții în punctele dureroase), AINS.

**POLIMIALGIA REUMATICĂ (PMR)**

PMR este un sindrom clinic caracterizat prin dureri și redoare matinală la nivelul centurii scapulare, al șoldului sau al gâtului, care durează peste o lună, VSH crescut și răspuns rapid la doze scăzute de prednison (15 mg/zi). Rareori apare înainte de vârsta de 50 de ani; este mai frecventă la femei. Se poate asocia cu arterita cu celule gigantice (temporală), care necesită tratament cu doze crescute de prednison. Evaluarea trebuie să includă anamneză atentă pentru a evidenția simptomele sugestive ale arteritei cu celule gigantice (Cap. 170); VSH; examenele de laborator necesare pentru excluderea altor procese sunt: FR, ANA, hemoleucogramă, CPK, electroforeza proteinelor serice, teste funcționale hepatice, renale și tiroidiene.

**TRATAMENT** Polimialgia reumatică

Tratamentul cu prednison, 10-20 mg/zi, ameliorează rapid simptomele, dar trebuie efectuat luni până la ani.

**OSTEONECROZA (NECROZA AVASCULARĂ)**

Este cauzată de moartea elementelor celulare din os, se pare prin afectarea irigației sangvine. Asocierile frecvente includ tratamentul cu glucocorticoizi, bolile de țesut conjunctiv, traumatismele, siclemia, embolizarea, alcoolul și infecția cu HIV. Zonele cel mai frecvent implicate sunt capul femural și cel humeral, condilii femurali, tibia proximală. În 50% dintre cazuri, afectarea șoldului este bilaterală. Pacientul se prezintă la medic pentru durere articulară cu debut brusc. Modificările timpurii nu sunt vizibile pe radiografia simplă, dar se văd la RMN; ulterior, apare colapsul osului (semnul semilunei), aplatizarea suprafeței articulare cu pierderea spațiului articular.

**TRATAMENT** Osteonecroza

Evitarea suprasolicitării articulației are beneficii limitate; AINS pentru ameliorarea simptomelor. Pot fi luate în considerare proceduri chirurgicale pentru a îmbunătăți fluxul sangvin în stadiul incipient al bolii, dar eficacitatea nu este încă bine stabilită; în stadiile tardive poate fi necesară protezarea articulară pentru durerea care nu răspunde la alte tratamente.



**AFECTIUNI PERIARTICULARE****■ BURSITELE**

Bursitele sunt inflamații ale bursei, o cavitate cu perete subțire care conține tendoanele și mușchii peste proeminențele osoase. Cele mai frecvente forme de bursită sunt: bursita subacromială și trohanteriană.

**TRATAMENT Bursita**

Tratamentul constă în îndepărtarea factorilor favorizanți, repausul zonei afectate, AINS și injecții locale cu glucocorticoizi.

**■ TENDINITA**

Teoretic, poate implica oricare tendon, dar cel mai frecvent tendoanele care formează calota rotatorilor, în special cel supraspinatus. Durerea este surdă și persistentă, dar devine severă când tendonul este presat pe acromion.

**TRATAMENT Tendinita**

Tratamentul cu AINS, injectarea locală de glucocorticoizi și terapia fizică pot fi eficiente. Tendoanele calotei rotatorilor sau tendonul bicepsului se pot rupe, necesitând reparare chirurgicală.

**■ TENDINITA CALCIFICATĂ**

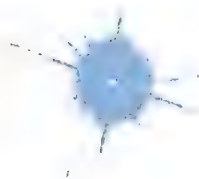
Tendinita calcificată este cauzată de depunerea de săruri de calciu în tendon, cel mai frecvent implicat fiind tendonul supraspinatus. Simptomul principal este durerea severă instalată brusc.

**■ CAPSULITA ADEZIVĂ („UMĂRUL ÎNGHEȚAT“)**

Este rezultatul unor situații care impun imobilizare prelungită a articulației umărului. La palpare, umărul este dureros și sensibil, atât mișcările pasive, cât și cele active fiind restricționate.

**TRATAMENT Capsulita adezivă**

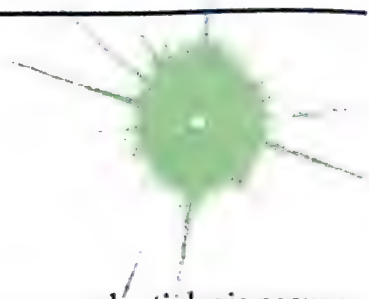
Poate apărea o ameliorare spontană; poate fi util tratamentul cu AINS, injecții locale cu glucocorticoizi și terapie fizică.



Pentru mai multe informații, vezi Taurog J. D.: The Spondyloarthritides, cap. 325, p. 2774; Crofford L.J.: Fibromyalgia, cap. 335, p. 2849; Langford C. A., Mandell.: Arthritides Associated with Systemic Diseases, and Other Arthritides, cap. 336, p. 2852; Langford C. A., Gilleland B. C.: Periarticular Disorders of the Extremities, cap. 337, p. 2860; and Langford C. A.: Relapsing Polycondritis, cap. 328, p. 2802, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 177

## Sarcoidoza



## ■ DEFINIȚIE

Sarcoidoza este o afecțiune multisistemică inflamatoare de etiologie necunoscută, caracterizată prin prezența de granulomatoame necazeoase.

## ■ FIZIOPATOLOGIE

Cauza apariției sarcoidului este necunoscută; cercetările recente sugerând că apare un răspuns inflamator la un antigen neidentificat la o gazdă susceptibilă genetic. Granulomul este o caracteristică esențială a sarcoidozei. Răspunsul inflamator inițial este un influx de celule TCD 4 + (helper) și o acumulare de monocite activate, determinând eliberarea crescută de citokine și formarea granulomului. Granulomul se poate resorbi sau poate duce la boală cronică cu dezvoltarea fibrozei.

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

În 10-20% dintre cazuri, sarcoidoza este detectată ca o adenopatie hilară asimptomatică. Sarcoidul se manifestă clinic în organele a căror funcție o afectează sau în care este ușor de observat. *Sindromul Löfgren* include adenopatie hilară, eritem nodos, artrită acută a gleznei (una sau ambele glezne afectate) și a altor articulații, și uveită.

Manifestările clinice ale sarcoidozei sunt:

- **Plămânul** – este organul cel mai frecvent implicat; dintre pacienții cu sarcoidoză, 90% au o radiografie pulmonară anormală la un moment dat în cursul evoluției bolii. Caracteristicile includ: adenopatie hilară, alveolită, pneumonită interstițială; pot fi implicate și căile aeriene, determinând obstrucția fluxului de aer; boala pleurală și hemoptizia sunt rare.
- **Ganglionii limfatici** – limfadenopatia toracică apare la 75-90% dintre pacienți, iar cea extratoracică afectează 15% dintre pacienți.
- **Pielea** – sarcoidoza afectează pielea în 25% dintre cazuri; leziunile pot fi: eritem nodos, pustule, erupții maculopapulare, nodului subcutanați și lupus pernio (leziuni bleu-purpurii mătăsoase localizate pe față, degete și genunchi).
- **Ochii** – uveita apare la 30% dintre pacienții cu sarcoidoză.
- **Tractul respirator superior** – mucoasa nazală este afectată la aproximativ 20% dintre pacienți, iar laringele la aproximativ 5%.
- **Măduva hematogenă și splina** – pot apărea anemie ușoară și trombocitopenie.
- **Ficatul** – biopsia hepatică arată afectarea ficatului în 60 până la 90% dintre pacienți; rareori disfuncția hepatică are importanță clinică.
- **Rinichii** – boală parenchimatousă în < 5% dintre cazuri; nefrolitiaza secundară tulburărilor metabolismului calciului.
- **Sistemul nervos** – manifestările neurologice sunt observate la aproximativ 5-10% dintre pacienți: neuropatie cranială/periferică, meningită cronică, tulburări hipofizare, leziuni ocupatoare de spațiu, convulsii.
- **Inima** – tulburări de ritm și/sau contractilitate, pericardită.
- **Sistemul musculoscheletic** – leziunile osoase care implică osul cortical apar la aproximativ 3-13% dintre pacienți și includ chisturi în ariile de os expandat sau modificări asemănătoare unei rețele, dactilită, afectarea articulară apare la 25-50% dintre pacienți, cu mono- sau oligoartrită la nivelul genunchilor, gleznelor și articulațiilor interfalangiene proximale.
- **Simptome constituționale**: febră, scădere în greutate, anorexie, oboseală.
- **Alte sisteme de organe** – sistemul endocrin/reproductiv, glande exocrine, GI.



## EVALUARE

- Anamneză și examen fizic pentru a exclude expunerea și alte cauze de boală interstițială pulmonară.
- Hemoleucogramă,  $\text{Ca}^{2+}$ , ECA, teste funcționale hepatice, PPD și teste cutanate de control.
- Radiografie toracică și/sau CT toracic, ECG, teste funcționale pulmonare.
- Biopsia pulmonară sau a altor organe afectate.
- Lavajul bronhoalveolar și scintigrama pulmonară cu galiu sunt utile pentru a vedea când este indicat tratamentul și pentru urmărirea terapiei, dar ele nu sunt acceptate de toți specialiștii.

## DIAGNOSTIC

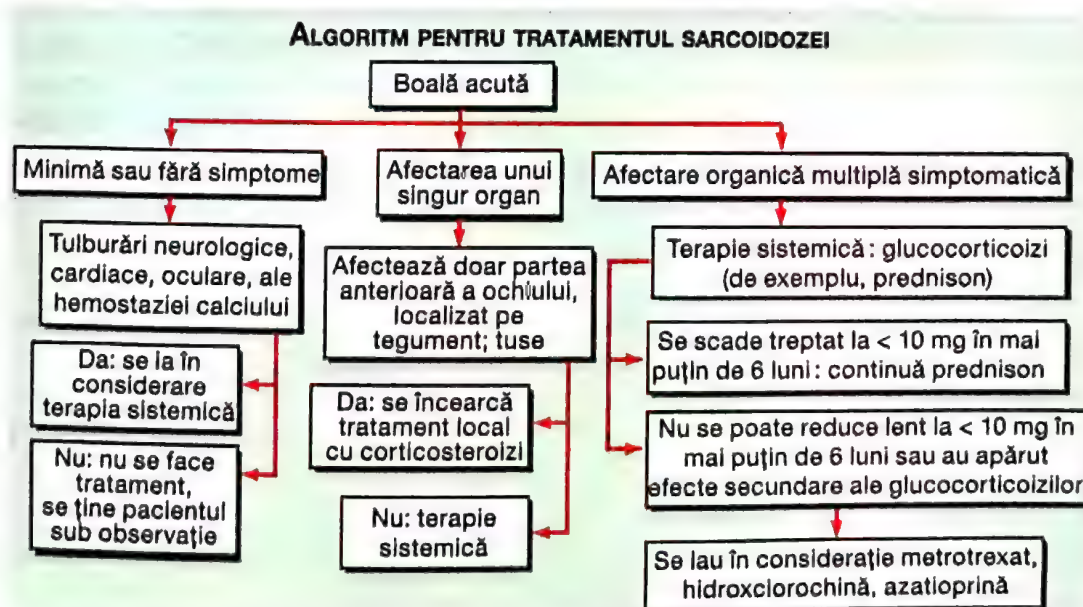
Diagnosticul se bazează pe caracteristicile clinice, radiografice și histologice. Biopsia pulmonară sau a altor organe afectate trebuie să stabilească diagnosticul înainte de a începe tratamentul. Uneori diagnosticul se poate pune pe baza biopsiei pulmonare transbronșice. Nicio investigație sangvină nu este diagnostică pentru sarcoidoză. Diagnosticul diferențial include: neoplasme, infecții inclusiv cu HIV, alte procese granulomatoase.

## TRATAMENT Sarcoidoza

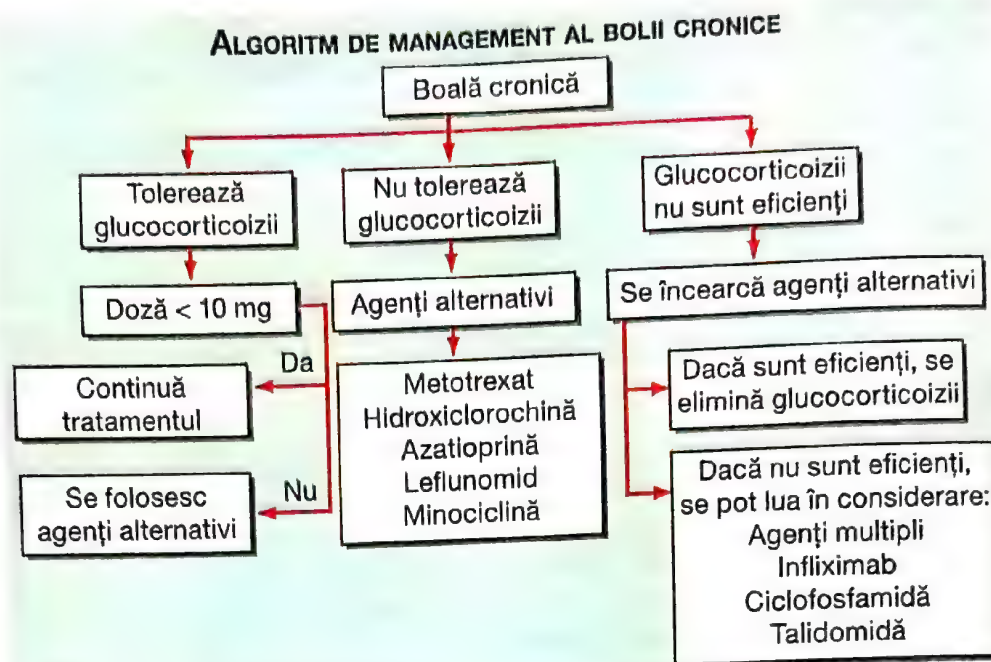
Deoarece sarcoidoza se poate remite spontan, tratamentul se bazează în mare parte pe intensitatea simptomelor și pe extinderea afectării organice (Fig. 177-1 și 177-2). Când se recomandă tratamentul sistemic, glucocorticoizii reprezintă terapia de elecție. Se pot folosi și alți agenți imunosupresori în cazurile refractare sau severe sau când prednisonul nu poate fi redus lent.

## PROGNOSTIC

În general, sarcoidoza este o afecțiune autolimitată și care nu pune viața pacientului în pericol. Aproximativ 50% dintre pacienți au o oarecare disfuncție permanentă de organ; decesul direct din cauza bolii apare la aproximativ 5% dintre cazuri, de obicei legat de afectarea cardiacă, pulmonară, neurologică sau hepatică. Anomaliile tractului respirator sunt legate de majoritatea morbidității și mortalității din sarcoidoză.



**FIGURA 177-1** Managementul sarcoidozei acute se bazează pe intensitatea simptomelor și extinderea afectării organice. La pacienții cu simptome ușoare, tratamentul nu este necesar, cu excepția cazurilor în care apar manifestări specifice.



**FIGURA 177-2** Abordarea bolii cronice în funcție de toleranța la terapia cu glucocorticoizi.

Pentru mai multe informații, vezi Baugham R. P., Lower E.E.: Sarcoidosis, cap. 329, p. 2805, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 178

### Amiloidoza

#### DEFINIȚIE

*Amiloidoza* este termenul folosit pentru un grup de afecțiuni cauzate de depunerea extracelulară a unor fibrile proteice polimerice insolubile în diferite organe și țesuturi. Manifestările clinice depind de distribuția anatomică și intensitatea depozitării amiloidului; variază de la depozitarea locală cu semnificație scăzută până la implicarea oricărui sistem de organe cu consecințe fiziopatologice grave.

#### CLASIFICARE

Diferitele amiloidoze sunt definite prin natura biochimică a proteinei din depozitele fibrilare și se clasifică în sistice sau localizate, dobândite sau ereditare; de asemenea, se clasifică în funcție de pattern-ul lor clinic. Nomenclatura acceptată est AX, unde litera A semnifică amiloid, și X este proteina care intră în structura fibrilei. (Tabelul 112-1, p. 945, în HPIM-18).

- AL (amiloidoza cu lanțuri ușoare de imunoglobuline: amiloidoza primară; este cea mai comună formă de amiloidoză sistemică. Își are originea în boala celulelor B clonale, de obicei mileomul multiplu.
- AA (amiloid seric A): amiloidoza secundară; se poate asocia cu orice boală inflamatorie cronică [de exemplu, AR, LES, febra mediteraneeană familială (FMF), boala Crohn] sau infecție cronică.



- AF (amiloidozele familiale): cuprinde o serie de boli diferite cu transmitere dominantă în asociere cu o mutație care accentuează plierea defectuoasă a proteinelor și formarea fibrilelor; cel mai frecvent este determinată de transtiretină.
- $A\beta_2M$ : amiloidoza cu  $\beta_2$  microglobuline; apare la pacienții cu insuficiență renală în stadiu final.
- Amiloidoza localizată sau limitată la organ: cea mai comună formă este  $A\beta$  prezentă în boala Alzheimer, derivată din procesarea proteolitică anormală a proteinei precursora a amiloidului.

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice sunt variate și depind integral de natura biochimică a proteinei fibrilare. Cele mai frecvente localizări implicate sunt:

- *Rinichi*: în AA și AL; proteinurie, nefroză, azotemie.
- *Ficat* – apare în AA, AL și AF; hepatomegalie.
- *Piele* – caracteristică pentru AL, dar poate fi întâlnită și în A; papule ceroase proeminente.
- *Inimă* – frecventă în AL și AF; insuficiență cardiacă congestivă, cardiomegalie, aritmii.
- *GI* – prezentă în toate tipurile; obstrucție sau ulceratie GI, hemoragie, pierdere de proteine, diaree, macroglosie, tulburări ale motilității esofagiene.
- *Articulații* – de obicei AL, frecvent în asociere cu mielomul; depozite periarticulare de amiloid, semnul „shoulder pad”, depozite ferme de amiloid în țesutul moale din jurul umărului, artrită simetrică a umerilor, a pumnului, a genunchilor, a mâinilor.
- *Sistemul nervos* – proeminentă în AF; neuropatie periferică, hipotensiune arterială posturală, demență. Sindromul de tunel carpian poate apărea în AL și  $A\beta_2M$ .
- *Aparat respirator* – căile aeriene inferioare pot fi afectate în AL; amiloidul localizat poate produce obstrucția căilor aeriene superioare.

## ■ DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe identificarea depozitelor fibrilare în țesuturi și tipizarea amiloidului. (Fig. 178-1). Colorarea cu roșu de Congo a grăsimii abdominale demonstrează existența depozitelor de amiloid la > 80% dintre pacienții cu amiloidoză sistemică.

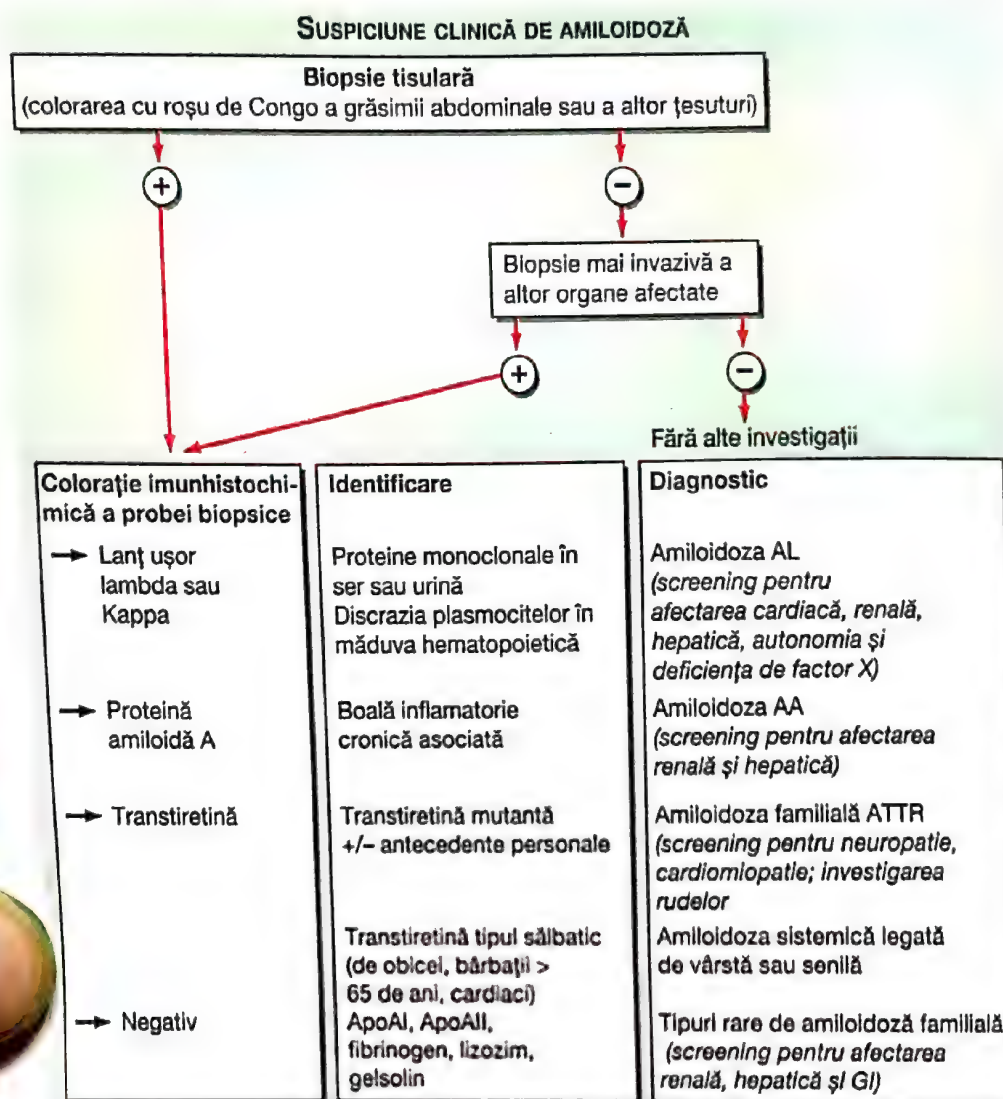
## ■ PROGNOSTIC

Evoluția este variabilă și depinde de tipul de amiloidoză și de implicarea organică. Rata de supraviețuire medie este de aproximativ 12 luni în AL; prognosticul este nefavorabil când se asociază mielomul. Disfuncția cardiacă se asociază cu decesul la 75% dintre pacienți.

## TRATAMENT

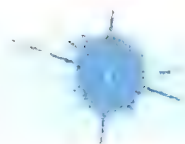
### Amiloidoza

În cazul AL, tratamentul cel mai eficient este reprezentat de melfalan i.v., urmat de transplantul autolog de celule stem. Doar 50% dintre pacienți pot beneficia de acest tratament agresiv, iar mortalitatea peritransplant este mai mare ca în cazul altor afecțiuni hematologice din cauza funcției afectate și a organelor. La pacienții care nu sunt candidați pentru transplantul de celule hematopoietice, melfalanul ciclic și glucocorticoizii pot scădea încărcătura celulelor plasmatică sau determină remisiunea la un procent



**FIGURA 178-1** Algoritm pentru diagnosticul și determinarea tipului de amiloidoză. Suspiciune clinic: nefropatie, cardiomiopatie, neuropatie, enteropatie, artropatie și macroglosie neexplicate. Apo A I, apolipoproteina AI, Apo A II, apolipoproteina AII, GI, gastrointestinal.

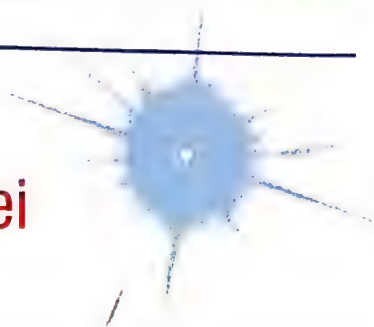
mic de pacienți, cu o minimă îmbunătățire a ratei de supraviețuire (în medie 2 ani). Tratamentul AA urmărește controlarea afecțiunii inflamatorii subiacente. Colchicina (1-2 mg/zi) poate preveni atacurile în FME, blocând astfel depozitarea de amiloid. Eprodisatul încetinește declinul funcției renale în AA, dar nu are efect semnificativ asupra evoluției către insuficiența renală gravă sau a riscului de deces. În anumite forme de AV, sfatul genetic este important și transplantul de ficat reprezintă o formă eficientă de tratament.



Pentru mai multe informații, vezi seldin D. C., Skenner M.: Amyloidosis, cap. 112, p. 945, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 179

Afecțiunile adenohipofizei  
și ale hipotalamusului

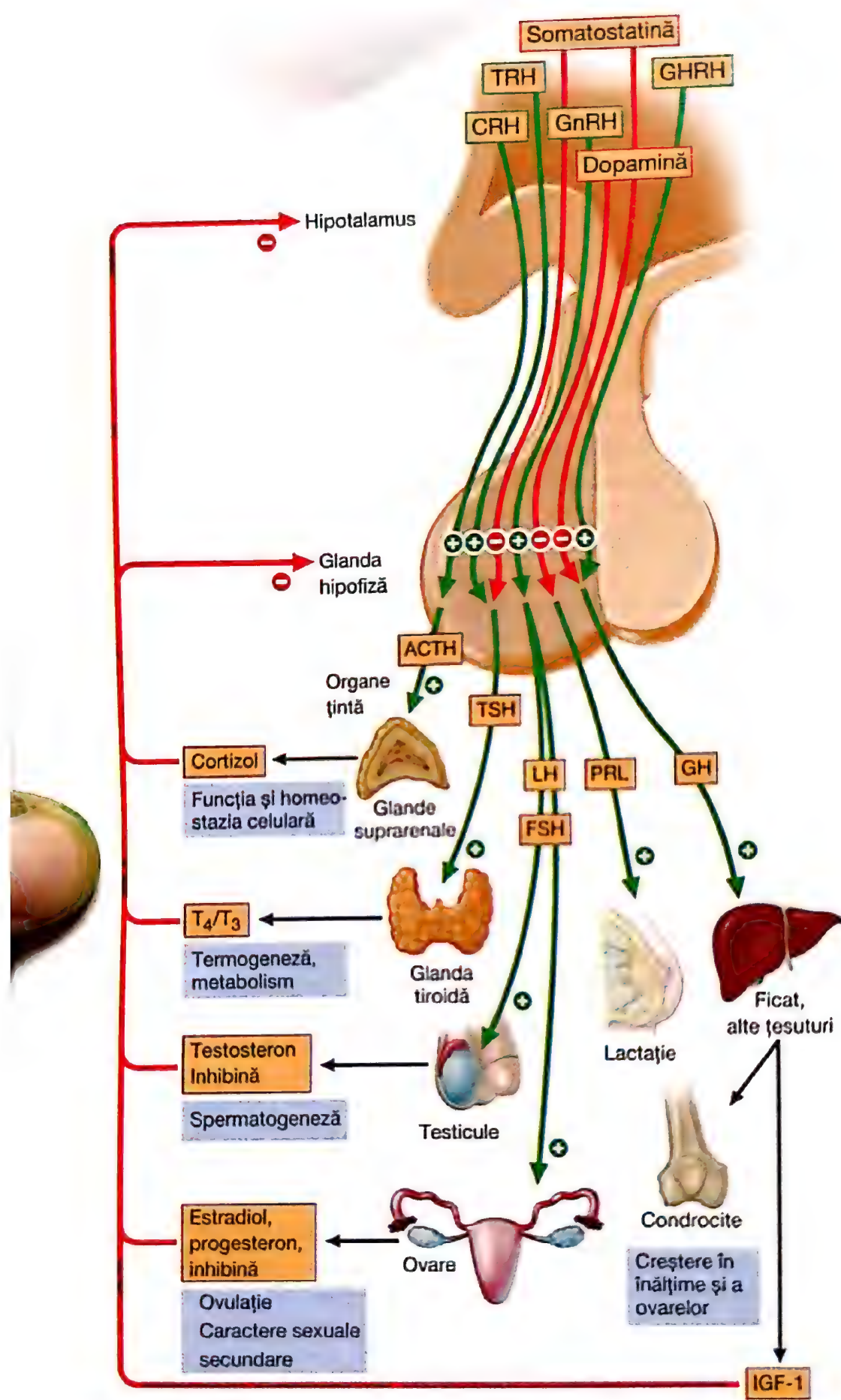
Hipofiza anterioară (adenohipofiza) este considerată adesea principala glandă endocrină, deoarece controlează, alături de hipotalamus, complexul sistem de reglare al multor alte glande endocrine (Fig. 179-1). Adenohipofiza produce șase hormoni principali: (1) prolactina (PRL), (2) hormonul de creștere (GH), (3) hormonul corticoadrenotrop (ACTH), (4) hormonul luteinizant (LH), (5) hormonul foliculostimulator (FSH) și (6) hormonul tireotrop (TSH). Secreția hormonilor hipofizari este pulsatilă, ceea ce reflectă stimularea intermitentă de către o serie de factori de eliberare hipotalamici specifici. Fiecare dintre acești hormoni hipofizari generează răspunsuri specifice în țesuturile periferice țintă. La rândul lor, hormonii produși de aceste glande periferice au un efect de feedback negativ asupra hipotalamusului și a hipofizei, care contribuie la reglarea funcției hipofizare. Afecțiunile hipofizei includ neoplasme și alte leziuni (granuloame, hemoragie) care determină efecte de masă și sindroame clinice produse de excesul sau deficiența unuia sau a mai multor hormoni hipofizari.

## TUMORILE HIPOFIZARE

Adenoamele hipofizare sunt tumori monoclonale benigne care se dezvoltă din unul dintre cele cinci tipuri de celule adenohipofizare și pot produce efecte clinice de la hipersecreția de hormoni hipofizari până la efecte compresive/distructive asupra țesuturilor din jur (de exemplu, hipotalamus, chiasma optică, sinusul cavernos). Aproximativ 1/3 dintre adenoame sunt asimptomatice și nu determină niciun sindrom clinic de hipersecreție. Pentru neoplasmele secretante, cele mai frecvente (aproximativ 50%) sunt cele care secretă prolactină, acestea având o prevalență mai mare la bărbați față de femei. Tumorile GH- și ACTH-secretante reprezintă fiecare 10-15% dintre tumorile hipofizare secretante. Adenoamele se clasifică în microadenoame (< 10 mm) sau macroadenoame (≥ 19 mm). Adenoamele hipofizare (în special PRL- și GH-secretante) fac parte dintre sindroamele genetice ereditare, cum sunt: MEN 1, sindromul Carney sau sindromul proteinei inhibitoare (ATP) a receptorului aril-hidrocarbon mutant. Alte afecțiuni care se prezintă ca mase selare sunt: craniofaringioamele, chisturile Rathke, cordoamele selare, meningioamele, metastazele hipofizare, gliomele și boala granulomatoasă (de exemplu, histiocitoza X, sarcoidoza).

## Caracteristici clinice

Simptomele efectului local de masă includ: cefalee, tulburări de vedere prin compresie directă a zonei superioare a chiasmei optice (clasic hemianopsie temporală) și diplopie, ptoză, oftalmoplegie și reducerea sensibilității faciale prin compresia nervilor cranieni produsă de invazia tumorală în lateral. Compresia



**FIGURA 179-1** Reprezentarea schematică a axelor hipofizare. Hormonii hipotalamici reglează secreția hormonilor trofici adenohipofizari care determină la rândul lor secreția hormonală a glandelor-țintă. Hormonii periferici reglează secreția hipotalamică și hipofizară prin feedback. GHRH, hormonul de eliberare a hormonului de creștere; SRIF, factorul de inhibiție-eliberare a somatostatinei, a omatoinhibinei; TRH, hormonul de eliberare a tiotropinei; pentru alte abrevieri, vezi textul.



tije hipofizare determină hipoprolactinemie ușoară. Pot fi prezente simptome de hipopituitarism sau exces hormonal (vezi mai jos).

Apoplexia adenohipofizară poate fi produsă de o hemoragie într-un adenom preexistent sau de sindromul Sheenan postpartum; este o urgență endocrinologică, ale cărei manifestări includ: cefalee severă, tulburări de vedere bilaterale, oftalmoplegie și, în cazurile severe, colaps cardiovascular și pierderea stării de conștiență. Poate determina hipotensiune arterială, hipoglicemie severă, hemoragie cerebrală și decesul. Pacienții care nu prezintă tulburări vizuale evidente sau afectarea stării de conștiență sunt de obicei ținuti sub observație; tratamentul este conservator, cu doze mari de glucocorticoizi; decompresia chirurgicală este luată în considerare în cazul prezenței simptomelor/semnelor vizuale sau neurologice.

### Diagnostic

Pentru punerea diagnosticului, se efectuează secțiuni RMN sagitale și coronale, în secvența T<sub>1</sub>, înainte și după administrarea de gadolinium. La pacienții cu leziuni în vecinătatea chiasmei optice, se efectuează examinarea câmpului vizual prin tehnici de perimetrie. Evaluarea hormonală inițială este listată în Tabelul 179-1.

În apoplexia adenohipofizară, CT-ul sau RMN-ul pot arăta semne de hemoragie selară cu devierea tije hipofizare și compresia țesutului selar.

### TRATAMENT Tumori hipofizare

Intervenția chirurgicală este indicată pentru: tumorile care afectează țesuturile din vecinătate sau pentru corectarea hipersecreției hormonale cu excepția prolactinomului, în cazul căruia tratamentul medicamentos este

**TABELUL 179-1 EVALUAREA HORMONALĂ INIȚIALĂ ÎN ADENOAMELE HIPOFIZARE**


Hormon hipofizar	Test pentru hiperfuncție	Test pentru deficit
Prolactina	Prolactină	
Hormonul de creștere	Factor I de creștere insulin-like	Teste de stimulare (IGF-1, GH)
ACTH	Cortizol liber urinar pe 24 de ore sau testul de supresie nocturnă cu dexametază (1 mg)	Cortizol seric la 8 A.M. sau testul de stimulare la ACTH
Gonadotropine	FSH, LH	Testosteron la bărbați Istoric menstrual la femei
TSH	TSH, T <sub>4</sub> liber	TSH, T <sub>4</sub> liber
Diverse	Subunitatea α	

eficient (vezi mai jos). Rezecția transsfenoidală este de preferat celei transfrontale, fiind abordarea chirurgicală de elecție la majoritatea pacienților.

Scopul este rezecția selectivă a masei hipofizare fără afectarea țesutului normal, pentru a reduce riscul de hipopituitarism. Complicațiile postoperatorii pot fi: diabet insipid tranzitor sau permanent, hipopituitarism, rinolievoree, tulburări de vedere și paralizia nervului oculomotor. Extensia tumorii dincolo de șaua turcească se pretează doar arareori la tratamentul chirurgical, dar procedurile de decompresie ameliorează efectele de masă și reduc hipersecreția hormonală. Radioterapia poate fi utilizată ca adjuvant al tratamentului chirurgical, dar efectul se instalează lent și > 50% dintre pacienți vor dezvolta într-un interval de 10 ani deficite hormonale din cauza afectării hipotalamusului. Tumorile secretante de GH sau TSH pot fi tratate medicamentos. Pentru tumorile secretante de prolactină, tratamentul medicamentos este terapia inițială de elecție.

## SINDROAME DETERMinate DE HIPERSECREȚIA HORMONILOR HIPOFIZARI

### ■ HIPERPROLACTINEMIA



Prolactina este singurul hormon hipofizar în cazul căruia mecanismul de control central predominant este inhibitor, reflectând supresia mediată de dopamină a eliberării prolactinei. Prolactina induce și menține lactația; de asemenea, scade funcția reproductivă și libidoul [via supresia hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH), a gonadotropinelor și a steroidogenezei gonadale].

#### Etiologie

Creșterea fiziologică a secreției de prolactină se produce în sarcină și lactație. Adenoamele hipofizare secretante de prolactină (prolactinoamele) reprezintă cauza cea mai frecventă a nivelului de prolactină > 100 μg/L. Hiperprolactinemia mai puțin pronunțată este de obicei indusă de: medicamente [risperidon, clorpromazină, perfenazină, haloperidol, metoclopramid, opiacee, blocante H<sub>2</sub>, amitriptilină, inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS), verapamil, estrogeni], lezarea tije hipofizare (tumori, hipofizita limfocitară, granuloame, traumatisme, iradiere), hipotiroidismul primar sau insuficiența renală. De asemenea, stimularea mamelonului poate cauza hipersecreția acută de prolactină.

#### Manifestări clinice

La femei, principalele semne de hiperprolactinemie sunt: amenoreea, galactoreea și sterilitatea. La bărbați, simptomele de hipogonadism (Cap. 85) sau efectele de masă sunt principalele manifestări. Galactoreea este rară.

#### Diagnostic

Se dozează nivelul bazal de prolactină dimineata, à jeun; când suspiciunea clinică este mare, pot fi necesare dozări repetate. Dacă este prezentă hiperprolactinemia, trebuie excluse cauzele necanceroase (de exemplu, test de sarcină, hipotiroidism, medicamente).



**TRATAMENT****Hiperprolactinemia**

Dacă pacientul ia un medicament despre care știe că provoacă hiperprolactinemie, acesta trebuie întrerupt dacă este posibil. Dacă nu se cunoaște cauza subiacentă a hiperprolactinemiei trebuie efectuat un RMN hipofizar. Rezecția tumorilor hipofizare sau selare poate duce la remiterea hiperprolactinemiei provocate de comprimarea tijei hipofizare. Tratamentul medicamentos cu agonști dopaminergici este indicat în microprolactinemie pentru a corecta galactoreea simptomatică, pentru a reface funcția gonadală sau când este dorită sarcina. Ca alternativă, se poate recomanda terapia de substituție cu estrogeni dacă pacienta nu dorește să rămână însărcinată, dar dimensiunile tumorii trebuie monitorizate cu atenție. Tratamentul cu agonști dopaminergici pentru macroprolactinemie determină reducerea atât a dimensiunilor tumorii, cât și a nivelului prolactinei. Cei mai utilizați agonști dopaminergici sunt cabergolina (doza inițială este 0,5 mg/săptămână; doza uzuală este 0,5-1 mg de două ori pe săptămână) și bromocriptină (doza inițială 0,625-1,25 mg seara; doza uzuală este 2,5 mg p.o. de trei ori pe zi). Cabergolina este mai eficientă și mai bine tolerată. Inițierea tratamentului se face prin administrarea unei doze mici seara, după masă, urmată de creșterea treptată a dozei, pentru a reduce greața și hipotensiunea arterială posturală. Alte efecte secundare sunt: constipația, congestia nazală, uscăciunea gurii, coșmarurile, insomnia și vertijul; scăderea dozei duce de obicei la dispariția problemei. De asemenea, agonștii dopaminergici pot precipita sau agrava afecțiunile psihiatrice subiacente. Cabergolina în doze mari poate provoca boala cardiacă valvulară, dar, la dozele utilizate de obicei pentru tratamentul prolactinoamelor, riscul de valvulopatii este redus. Totuși, înainte de începerea tratamentului cu cabergolină și la 6-12 luni după trebuie efectuată o ecocardiografie. La pacienții cu microadenomate tratați cu succes (PRL normal, dispariția tumorii), terapia trebuie oprită după 2 ani, urmată de monitorizare atentă pentru recurența tumorii. La unii pacienți, se poate produce remisia spontană a microadenomelor cauzate de obicei de infarctizare. Rezecția chirurgicală poate fi necesară în cazul macroprolactinoamelor care nu răspund la tratament medicamentos.

În cazul femeilor cu microprolactinoame care au rămas însărcinate, terapia dopaminergică trebuie întreruptă, deoarece riscul de creștere semnificativă a tumorii în timpul sarcinii este scăzut; în cazul femeilor cu macroprolactinoame, se recomandă evaluarea câmpului vizual în fiecare trimestru de sarcină. Dacă apar cefalee severă și/sau defecte de câmp vizual, este necesar un RMN hipofizar.

**■ ACROMEGLALIA****Etiologie**

Hipersecreția de GH este cauzată în primul rând de adenomate hipofizare cu originea în celulele somatotrope, majoritatea sporadice, dar și asociate cu sindrom MEN 1, sindrom Carney, sindrom McCune-Albright și mutații familiale AIP. Cauzele extrapituitare ale acromegaliei (producerea ectopică de GHRH) sunt foarte rare.

**Manifestări clinice**

Acromegalia apare de obicei la persoane cu vârsta între 40 și 45 de ani. La copii, hipersecreția de GH înainte de închiderea cartilajelor epifizare ale oaselor



lungi determină gigantismul. Manifestările acromegaliei sunt de obicei nedureroase și adese rămân nediagnosticate timp de 10 ani sau mai mult. Pacientul observă modificări ale trăsăturilor feței, lărgirea spațiilor interdentare, inelele devin mai strânse, apar hiperhidroza, tegumente grase, artropatii, sindrom de tunel carpian. La examinarea fizică, se pot observa: bose frontale, creșterea mandibulei cu prognatism, macroglosie, creșterea în dimensiuni a tiroidei, îngroșarea pielii la nivelul călcâielor și hipertensiune arterială. Se pot asocia: cardiomegalie, hipertrofie ventriculară stângă, disfuncție diastolică, apnee în somn, intoleranță la glucoză, diabet zaharat, polipi colonici, cancer de colon. Rata mortalității globale crește de aproximativ trei ori.

### Diagnostic

Nivelul seric al factorului I de creștere insulin-like (IGF-1) reprezintă o metodă eficientă de screening, creșterea IGF-1 sugerând acromegalia. Din cauza naturii pulsatile a secreției de GH, o singură doză a GH nu este suficientă pentru confirmarea diagnosticului. Diagnosticul de acromegalie este confirmat prin absența scăderii nivelului GH la  $< 1 \mu\text{g/L}$  la 1-2 ore de la administrarea unei doze orale de glucoză (75 g). RMN-ul hipofizar arată de obicei un macroadenom.

### TRATAMENT

#### Acromegalie

Prima opțiune de tratament pentru acromegalie este rezecția transsfenoidală. La mulți dintre pacienții care prezintă macroadenoame, nivelul GH nu se normalizează doar cu ajutorul intervenției chirurgicale, adăugându-se ca tratament adjuvant analogii de somatostatină care reduc secreția de GH cu efect modest până la absent asupra dimensiunilor tumorii. Octreotidul ( $50 \mu\text{g s.c.} \times 3/\text{zi}$ ) este folosit ca terapie inițială pentru a determina un răspuns. Odată stabilite răspunsul pozitiv și toleranța la efectele secundare (greață, disconfort abdominal, diaree, flatulență), pacientului i se administrează formule depot, cu durată lungă de acțiune (octreotid LAR 20-30 mg i.m. la 2-4 săptămâni sau lancreotid autogel 90-120 mg i.m. o dată pe lună). Agoniștii de dopamină (bromcriptină, cabergolină) pot fi folosiți ca terapie adjuvantă, dar nu sunt foarte eficienți. La pacienții care nu răspund la analogii de somatostatină se poate administra pegvisomant ( $10\text{-}30 \text{ mg s.c./zi}$ ) (un antagonist al receptorilor GH), care este foarte eficient în cazul nivelurilor scăzute de IGF-1, dar nu are acțiune în cazul nivelurilor crescute de IGF-1 sau asupra dimensiunilor tumorilor. De asemenea, se poate folosi ca terapie adjuvantă radioterapia, dar efectul se instalează lent și există rată mare a insuficienței hipofizare tardive.

### ■ BOALA CUSHING (VEZI CAP. 182)

### ■ ADENOAME HIPOFIZARE NESECRETANTE ȘI SECRETANTE DE GONADOTROPINE

Aceste tumori reprezintă cel mai frecvent tip de neoplasme hipofizare și de obicei se manifestă printr-unul sau mai multe deficite hormonale, sau prin efect de masă. În mod tipic, secretă cantități mici de gonadotropine intacte (de obicei, FSH), ca și  $\alpha$ -subunități necombinate, LH $\beta$  și FSH $\beta$ . Intervenția chirurgicală este recomandată în cazul apariției efectelor de masă sau a insuficienței hipofizare; microadenoamele asimptomatice pot fi doar urmărite prin RMN regulate



și teste de câmp vizual. Diagnosticul se bazează pe analiza imunohistochimică a țesutului tumoral rezecat. Acest tip de tumori răspund slab la tratamentul medicamentos, cu o reducere modestă a volumului tumoral.

### ■ ADENOAME SECRETANTE DE TSH

Adenoamele secretante de TSH sunt rare, dar, atunci când apar, sunt adesea voluminoase și invazive local. Pacienții prezintă de obicei gușă, hipertiroidism și/sau efecte de masă selare. Diagnosticul se bazează pe prezența unui nivel seric crescut de  $T_4$  liber, un nivel de TSH crescut sau în mod inadecvat normal și evidențierea prin RMN a unui adenom hipofizar. Prima opțiune terapeutică este rezecția chirurgicală, urmată de administrarea de analogi de somatostatină pentru tratarea țesutului tumoral rezidual. Tratamentul cu analogi de somatostatină reușește să normalizeze secreția de TSH la majoritatea pacienților și să reducă masa tumorii la 50-75% dintre pacienți; la majoritatea pacienților se obține eutiroidismul. Dacă este necesar, pentru scăderea nivelului hormonilor tiroidieni se poate efectua rezecția tiroidiană sau se pot folosi antitiroidiene de sinteză.

### INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ

#### Etiologie

Insuficiența hipofizară este cauzată de tulburări ale producerii unuia sau a mai multor hormoni trofici adenohipofizari. Aceste afecțiuni pot fi genetice, congenitale, traumatice (intervenția chirurgicală pe hipofiză, radioterapie craniană, traumatism cranian), neoplazice (macroadenome hipofizare, tumoră paraselară, craniofaringiom, metastaze, meningiom), infiltrative (hemocromatoză, hipofizită limfocitară, sarcoidoză, histocitoza X), vasculare (infarct hipofizar, necroză postpartum, siclemie) sau infecțioase (tuberculoză, parazitare, fungice). Cauza cea mai frecventă a insuficienței hipofizare este neoplazică (distrucție macroadenomatoasă sau după hipofizectomie sau radioterapie). Deficitul hormonal hipofizar cauzat de compresie, distrugere sau radioterapie urmează de obicei un model secvențial: GH > FSH > LH > TSH > ACTH. Cauzele genetice ale insuficienței hipofizare pot afecta mai mulți hormoni (de exemplu, displazia hipofizară, mutații PROP-1 și PIT-1), un singur hormon sau o axă hormonală (de exemplu, deficitul izolat de GH, sindromul Kallmann sau deficitul izolat de ACTH). Insuficiența hipofizară apărută după iradiere craniană se dezvoltă în 5-15 ani. În evoluția distrugerii hipofizare apar grade variate de deficite hormonale.

#### Manifestări clinice

Fiecare deficit hormonal se asociază cu manifestări clinice specifice:

- GH: tulburări de creștere la copii; țesut adipos intraabdominal, reducerea masei musculare, hiperlipidemie, reducerea densității osoase, stare de oboseală și izolare socială la adulți.
- FSH/LH: tulburări ale menstruației și infertilitate la femei (Cap. 186); hipogonadism la bărbați (Cap. 185).
- ACTH: manifestări de hipocorticism (Cap. 182) fără deficit de mineralocorticoizi.
- TSH: deficit statural la copii, manifestări de hipotiroidism la copii și adulți (Cap. 181).
- PRL: absența lactației postpartum.

**Diagnostic**

Diagnosticul biochimic al insuficienței hipofizare se face prin evidențierea unor niveluri scăzute normale inadecvate ale hormonilor trofici, asociate unor niveluri scăzute ale hormonilor glandelor-țintă. Testarea inițială include: nivelul cortizolului la 8 A.M., TSH și  $T_4$  liber, IGF-1, testosteronul la bărbați, evaluarea ciclului menstrual la femei și nivelul prolactinei. Testele de provocare sunt necesare pentru diagnosticul definitiv al deficitului de GH și ACTH. Diagnosticul de deficit de GH la adult se bazează pe demonstrarea unui răspuns GH normal la un test de provocare standard (testul de toleranță la insulină, L-arginină + GHRH). Deficitul acut de ACTH este diagnosticat printr-un răspuns anormal la testul de toleranță la insulină, testul la metyrapone sau testul de stimulare la hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH). Testele standard de stimulare a ACTH (cosyntropin) pot fi normale în deficitul acut de ACTH; în cazul atro-fiei suprarenaliene, eliberarea de cortizol la administrarea de cosyntropin este:

**TABELUL 179-2 TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ ÎN CAZUL INSUFICIENȚEI HIPOFIZARE A ADULTULUI<sup>a</sup>**

Deficitul de hormon trofic	Substituția hormonală
ACTH	Hidrocortizon (10-20 mg A.M.; 5-10 mg P.M.) Cortizon acetat (25 mg A.M.; 12,5 mg P.M.) Prednison (5 mg A.M.)
TSH	L-Tiroxină (0,075-0,15 mg/zi)
FSH/LH	Bărbați Testosteron enantat (200 mg i.m. la 2 săptămâni) Testosteron gel (5-10 g/zi aplicat pe piele) Femei Estrogen conjugat (0,625-1,2 mg/zi pentru 25 de zile) Progesteron (5-10 mg/zi) în zilele 16-25 Plasture cutanate cu estradiol (0,5 mg la 2 zile) Pentru fertilitate: gonadotropine menopauzale sau biosintetice, gonadotropină corionică umană
GH	Adulți: somatotropină (0,1-1,25 mg s.c./zi) Copii: somatotropină [0,02-0,05 (mg/kg/zi)]
Vasopresină	Desmopresină intranasal (5-20 $\mu$ g x 2/zi) Desmopresină oral (300-600 $\mu$ g/zi)

<sup>a</sup> Toate dozele prezentate trebuie individualizate pentru fiecare pacient și trebuie reevaluate în perioadele de stres, intervenții chirurgicale sau sarcină. Dozele pentru obținerea fertilității la femei și bărbați sunt discutate în [Cap. 185](#) și [186](#).

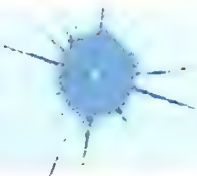
**Notă:** pentru abrevieri, vezi textul.



## TRATAMENT

## Insuficiența hipofizară

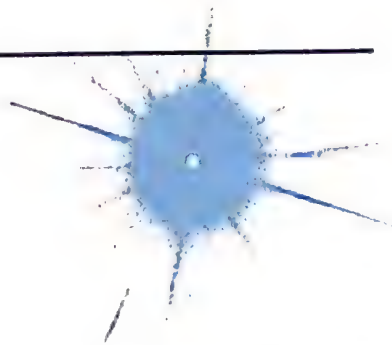
Terapia de substituție hormonală trebuie să simuleze producția fiziologică a hormonilor. Modul de administrare este prezentat în **Tabelul 179-2**. Dozele trebuie individualizate, în special pentru GH, glucocorticoizi și L-tiroxină. Tratamentul cu GH, în special în exces, poate determina retenție de lichide, dureri articulare și sindrom de tunel carpian. Terapia de substituție pentru glucocorticoizi trebuie întotdeauna să preceadă tratamentul cu L-tiroxină pentru a evita precipitarea unei crize suprarenaliene. Pacienții care necesită tratamentul substitutiv cu glucocorticoizi trebuie să poarte o brățară de avertizare și au nevoie de o ajustare atentă a dozelor în timpul perioadelor de stres cum ar fi: boli acute, intervențiile stomatologice, traumatismele și spitalizările de urgență.



Pentru mai multe informații, vezi: Melmed S., Jameson J. L.: Disorders of the Anterior Pituitary and Hypothalamus, cap. 339, p. 2976, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 180

## Diabetul insipid și SIADH



Neurohipofiza sau hipofiza posterioară secretă doi hormoni: (1) arginin-vasopresină (AVP), cunoscută și sub numele de hormon antidiuretic (ADH), și (2) oxitocină. ADH acționează la nivelul tubilor renali prin scăderea pierderii de apă, ducând la concentrarea urinei. Oxitocina stimulează postpartum eliberarea laptelui ca răspuns la supt. Rolul său fiziologic în producerea nașterii nu este cunoscut. Sindroamele clinice apar din cauza deficitului sau a excesului de ADH.

## ■ DIABETUL INSIPID

## Etiologie

Diabetul insipid (DI) este cauzat fie de o secreție insuficientă de ADH la nivelul hipotalamusului, fie de afectarea acțiunii ADH la nivel renal. Deficitul de ADH se caracterizează prin producerea de cantități mari de urină diluată. În DI central, este eliberată o cantitate insuficientă de ADH ca răspuns la stimuli fiziologici, cauzele fiind: dobândite (traumatisme craniene; boli neoplazice sau inflamatorii care afectează hipotalamusul/hipofiza posterioară), congenitale și genetice, dar aproximativ 50% dintre cazuri sunt idiopatice. În DI gestațional, creșterea metabolismului ADH-ului plasmatic de către o aminopeptidază (vasopresinază) produsă de placenta determină o deficiență relativă de ADH în timpul sarcinii. Polidipsia primară duce la insuficiență secundară de ADH din cauza inhibiției fiziologice a secreției de ADH prin aport excesiv

de lichide. DI nefrogen este cauzat de rezistența ADH la nivel renal; poate fi genetic sau dobândit [secundar expunerii la anumite medicamente (litiu, demeclociclina, amfotericina B), tulburări metabolice (hipercalcemie, hipokaliemie) sau afectare renală].

### Manifestări clinice

Simptomele includ: poliurie, sete persistentă și polidipsie, debit urinar  $> 50$  mL/kg/zi și osmolaritatea urinei mai mică decât a serului ( $< 300$  mosom/kg; în ultimul caz, urina este diluată la maximum ( $< 100$  mosmoli/kg), iar volumul urinar zilnic poate ajunge la 10-20 de litri. Semnele de deshidratare clinice și de laborator, inclusiv hipernatremie, apar în cazul coexistenței unei tulburări a setei (care este frecventă la pacienții cu afectare SNC) sau dacă pacientul nu are acces la apă. Alte etiologii ale hipernatremiei sunt listate în [Cap. 2](#).

### Diagnostic

DI trebuie diferențiat de alte etiologii ale poliuriei ([Cap. 52](#)). Cu excepția cazurilor de urină diluată inadecvat în condițiile unei hiperosmolarități serice, pentru punerea diagnosticului de DI, se face testul de restricție hidrică. Testul ar trebui început dimineața, cu monitorizare atentă a balanței hidrice prin măsurarea la fiecare oră a greutateii, a osmolarității plasmatice, a natremiei și a volumului și osmolarității urinei. Testul trebuie oprit când greutatea corporală scade  $> 5\%$  și osmolaritatea plasmatică și natremia depășesc limita superioară a normalului. Dacă osmolaritatea urinei este  $> 300$  osmoli/kg cu hiperosmolaritate serică, se administrează desmopresină ( $0,03$   $\mu$ g/kg s.c.) cu repetarea măsurării osmolarității urinare după 1-2 ore. O creștere cu  $> 50\%$  indică DI central sever, în timp ce un răspuns mai mic sau absent sugerează DI nefrogen. Măsurarea nivelului ADH-ului înainte și după testul de restricție hidrică poate fi necesară pentru diagnosticul DI parțial. Uneori, se administrează soluție salină hipertona în perfuzie dacă restricția de lichide nu determină gradul de deshidratare hipertona necesar, dar acest lucru se face cu multe precauții.

### TRATAMENT

#### Diabet insipid

DI hipofizar se tratează cu desmopresină (DDAVP) administrată subcutanat ( $1-2$   $\mu$ g x 2-3/zi), spray nazal ( $10-20$   $\mu$ g x 2-3/zi) sau tablete ( $100-400$   $\mu$ g p.o. x 2-3/zi), cu recomandarea de a consuma lichide doar când apare senzația de sete. Simptomele DI nefrogen pot fi ameliorate prin administrarea de diuretice tiazidice și/sau amilorid în asociere cu dietă hiposodată sau cu inhibitori de sinteză a prostaglandinelor (de exemplu, indometacin).

### ■ SINDROMUL SECREȚIEI INADECVATE DE HORMON ANTIDIURETIC (SIADH)

#### Etiologie

Secreția excesivă sau inadecvată de ADH predispune la hiponatremie, reflectată în retenția de apă. Evaluarea hiponatremiei este descrisă în [Cap. 2](#). Etiologia SIADH include: neoplasme, infecții pulmonare, afecțiuni ale SNC și medicamente ([Tabelul 180-1](#)).



## Manifestări clinice

Dacă hiponatremia se dezvoltă treptat, poate fi asimptomatică până în stadiile severe. Totuși, dacă apare brusc, simptomele intoxicației cu apă includ: cefalee ușoară, stare de confuzie, anorexie, grețuri, vărsături, comă și convulsii.

**TABELUL 180-1 CAUZELE SINDROMULUI DE SECREȚIE INADECVATĂ DE ADH (SIADH)**

Neoplasme	Neurologice
Carcinoame	Sindromul Guillain-Barré
Plămân	Scleroza multiplă
Duoden	Delirium tremens
Pancreas	Scleroza laterală amiotrofică
Ovar	Hidrocefalia
Vezică urinară, uretre	Psihoze
Alte tumori	Neuropatia periferică
Timom	Malformații congenitale
Mezoteliom	Agenezia de corp calos
Adenom bronșic	Labioschizis/palatoschizis
Carcinoid	Alte defecte de linie mediană
Gangliocitom	Metabolice
Sarcom Ewing	Porfirie acută intermitentă
Traumatism cranian	Pulmonare
Infecții	Astm bronșic
Pneumonie, bacteriană sau virală	Pneumotorax
Abcese, pulmonare sau cerebrale	Ventilație cu presiune pozitivă
Caverne (aspergiloză)	Medicamente
Tuberculoză, pulmonară sau cerebrală	Vasopresină sau desmopresină
Meningită, bacteriană sau virală	Clorpropamidă
Encefalită	Oxitocină, în doze mari
SIDA	Vincristină
Vasculare	Carbamazepină
Ocluzii sau hemoragii cerebrovasculare	Nicotină
Tromboză de sinus cavernos	Fenotiazine
Genetice	Ciclofosfamidă
Recisive X-linkate (gena receptorului V <sub>2</sub> )	Antidepresive triciclice
	Inhibitori de monoaminoxidază
	Inhibitorii recaptării serotoninei

Testele de laborator evidențiază: niveluri scăzute ale ureei, ale creatininei, ale acidului uric și ale albuminei;  $\text{Na}$  seric  $< 130 \text{ mEq/L}$  și osmolaritate plasmatică  $< 270 \text{ mosmoli/kg}$ ; urina nu este diluată exagerat și frecvent este hipertonă, iar  $\text{Na}^+$  urinar este de obicei  $> 20 \text{ mmol/L}$ .

## TRATAMENT

## SIADH

Aportul de lichide ar trebui să fie cel puțin mai mic decât diureza. La pacienții cu semne și simptome severe se pot adăuga administrarea de soluție hipertonă (3%) i.v. cu o viteză  $\leq 0,05 \text{ (mL/kg corp/minut)}$ ; efectul ar trebui monitorizat continuu prin măsurarea o dată pe oră; perfuzia ar trebui oprită imediat ce natriemia a crescut cu  $12 \text{ mEq/L}$  sau până la  $130 \text{ mEq/L}$ , în funcție de care apare întâi. Totuși, dacă soluția salină hipertonă este administrată prea rapid la un pacient la care hiponatremia este mai veche de 24-48 de ore, poate produce mielinoliză centrală continuă, un sindrom neurologic, potențial letal, cauzat de modificări ale fluidului osmotic. În cazul SIADH cronic, se pot administra demeclociclină ( $150\text{-}300 \text{ mg p.o. x 3/zi}$ ) sau fludrocortizon ( $0,05\text{-}0,2 \text{ mg p.o. x 2/zi}$ ). Au mai fost folosiți antagoniștii de vasopresină, dar experiența cu acești agenți în tratamentul SIADH este limitată.

Pentru mai multe informații, vezi Robertoson G. L.: Disorders of the Neurohypophysis, cap. 340, p. 2902, în HPIM-18.

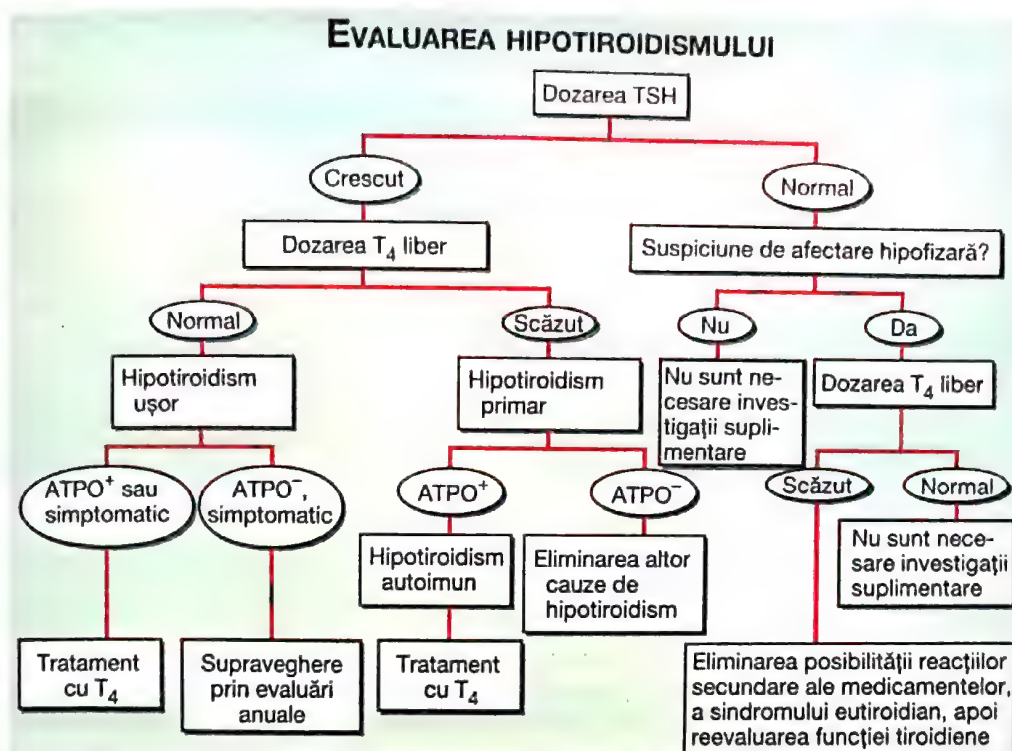
## CAPITOLUL 181

## Afecțiunile glandei tiroide

Afecțiunile glandei tiroide sunt produse în primul rând de procese autoimune care stimulează producerea în exces a hormonilor tiroidieni (tireotxicoză) sau care determină distrucția țesutului glandular și deficit hormonal (hipotiroidie). Procesele neoplazice localizate în glanda tiroidă determină formarea de noduli benigni sau cancer tiroidian.

Secreția tiroidiană de tiroxină ( $T_4$ ) și triiodotironină ( $T_3$ ) este controlată prin bucla endocrină de feedback (vezi Fig. 179-1). O parte din  $T_3$  este secretat de tiroidă, dar majoritatea este produsă prin deiodimizarea  $T_4$  în țesuturile periferice. Atât  $T_4$  cât și  $T_3$  se leagă de proteine plasmatică [globulina transportoare de tiroxină (TBG-thyroxine binding globulin), transtiretina (care leagă doar  $T_4$ ) și albumina]. Creșterea nivelului total al  $T_4$  și  $T_3$ , cu niveluri libere normale arată anomalii ale proteinelor de transport al hormonilor tiroidieni (sarcină, tratament cu estrogeni, ciroză, hepatită și boli ereditare). Invers, scăderea nivelurilor  $T_4$  și  $T_3$  totale cu niveluri normale ale  $T_4$  și  $T_3$  libere apar în boli sistemice grave, hepatopatii cronice sau nefroză.





**FIGURA 181-1** Evaluarea hipotiroidismului. ATPO<sup>+</sup>, prezența anticorpilor antitireoperoxidază; ATPO<sup>-</sup>, anticorpi antitireoperoxidază absenți; TSH, hormon tireotrop.

## HIPOTIROIDISMUL

### Etiologie

Deficitul secreției de hormoni tiroidieni poate fi cauzat de insuficiența tiroidiană (hipotiroidism primar) sau, mai rar, de boli hipofizare sau hipotalamice (hipotiroidism secundar) (Tabelul 181-1). Hipotiroidismul tranzitor apare în tiroidita silențioasă sau subacută. Hipotiroidismul subclinic (sau ușor) se caracterizează prin niveluri normale ale hormonilor tiroidieni liberi și ușoară creștere a nivelului TSH; în pofida numelui, unii pacienți pot prezenta simptome ușoare. În cazul unor niveluri foarte crescute ale TSH-ului și scăzute ale T<sub>4</sub> liber, simptomele devin aparente în hipotiroidismul clinic (manifest). În zonele fără deficit de iod, tiroidita autoimună și cauzele iatrogene reprezintă etiologia cea mai frecventă a hipotiroidismului. Vârsta medie în momentul diagnosticului este în jur de 60 de ani, prevalența crescând cu vârsta. Hipotiroidismul congenital este prezent la 1 din 4 000 de nou-născuți; importanța recunoașterii acestei afecțiuni și a tratamentului prompt pentru dezvoltarea copilului a dus la adoptarea programelor de screening neonatal.

### Manifestări clinice

Simptomele hipotiroidismului includ: stare de letargie, tegumente și păr uscate, intoleranță la frig, căderea părului, dificultăți de concentrare, tulburări de memorie, constipație, creștere ușoară în greutate cu apetit scăzut, dispnee, răgușeală, crampe musculare și menoragie. Semnele principale decelate la examenul fizic sunt: bradicardie, hipertensiune diastolică ușoară, prelungirea fazei de relaxare a reflexelor osteo-tendinoase și extremități reci. La palpare, se poate decela gușa sau tiroidita poate fi atrofică și nepalpabilă. Pot fi prezente și

**TABELUL 181-1 CAUZELE HIPOTIROIDISMULUI****Primare**

Hipotiroidism autoimun: tiroidita Hashimoto, tiroidita atrofică

Iatrogen: tratamentul cu  $I^{131}$ , tiroidectomia totală sau subtotală, radioterapia în regiunea cervicală pentru limfom sau cancer

Medicamente: administrare excesivă de iod (inclusiv prin substanțe de contrast iodate și amiodaronă), litiu, antitiroidiene de sinteză, acid p-aminosalicilic, interferon- $\alpha$  și alte citokine, aminoglutimidă, sunitinib.

Hipotiroidism congenital: agenezie sau ectopie a tiroidei, dishormogeneză, mutații ale TSH-R

Deficit de iod

Boli infiltrative: amiloidoză, sarcoidoză, hemocromatoză, sclerodermie, cistinoză, tiroidita Riedl

Hiperexpresia deiodinazei 3 în hemangiomul infantil

**Tranzitorii**

Tiroidita indolentă, inclusiv tiroidita postpartum

Tiroidita subacută

Sistarea tratamentului cu tiroxină la pacienții cu tiroidită intactă

După tratamentul cu  $I^{131}$  sau tiroidectomie subtotală pentru boala Basedow-Graves

**Secundare**

Insuficiență hipofizară: tumori, intervenții chirurgicale sau radioterapie hipofizară, boli infiltrative, sindrom Sheehan, traumatisme, forme genetice de deficite pluri-hormonale hipofizare

Deficit izolat de TSH sau TSH inactiv

Tratament cu bexaroten

Afecțiuni hipotalamice: tumori, traumatisme, boli infiltrative, idiopatic

**Abrevieri:** TSH, hormon tireotrop; TSH-R, receptor pentru TSH.

sindromul de tunel carpian, cardiomegalie (din cauza revărsatului pericardic). În stadii avansate, pacientul prezintă un facies inexpresiv, păr friabil cu alopecie difuză, edeme palpebrale, macroglosie, tegumente palide și reci. Afecțiunea poate evolua către coma mixedematoasă (hipotermie, stare de stupeoare și depresie respiratorie). Factorii predispozanți pentru comă mixedematoasă sunt: expunere la temperatură scăzută, traumatisme, infecții și administrarea de narcotice. În hipotiroidismul ușor, manifestările clinice pot să fie absente, tabloul clinic fiind dominat de stare de oboseală și simptome vagi de boală.

**Diagnostic**

Scăderea nivelului seric al  $T_4$  liber este comună în toate tipurile de hipotiroidism. Un nivel seric crescut al TSH-ului este un marker sensibil al hipotiroidismului primar, dar nu apare în hipotiroidismul secundar. **Figura 181-1** prezintă o schemă a investigațiilor folosite pentru diagnosticarea și stabilirea cauzelor acestuia. Nivelul anticorpilor antitireoperoxidază (ATPO) este crescut la > 90%



dintre pacienții cu hipertiroidism autoimun. De asemenea, pot fi prezente și alte anomalii ale testelor de laborator: creșterea colesterolului, a cretinin-fosfokinazei și anemia. Electrocardiograma poate arăta bradicardie, complexe QRS cu amplitudine redusă și unde T aplatizate sau inversate.

#### TRATAMENT Hipotiroidism

La adulții cu vârsta sub 60 de ani, fără afecțiuni cardiace cunoscute, tratamentul este inițiat cu 50-100  $\mu\text{g}$  de levotiroxină ( $T_4$ ) pe zi. La pacienții vârstnici sau cu boală coronariană cunoscută, doza inițială de levotiroxină este 12,5-25  $\mu\text{g}/\text{zi}$ . Doza de levotiroxină se crește cu câte 12,5-25  $\mu\text{g}/\text{zi}$  la fiecare 6-8 săptămâni, în funcție de nivelul TSH-ului, ținta tratamentului fiind un TSH normal. Doza medie de substituție este de regulă 1,6  $\mu\text{g}/\text{kg corp}/\text{zi}$ , dar dozarea trebuie individualizată și ghidată de nivelul TSH-ului. În hipotiroidismul secundar nu se pot folosi nivelurile TSH, terapia fiind ghidată de nivelul seric al  $T_4$  liber. La femeile care urmează tratament de substituție tiroidiană ar trebui evaluată imediat după confirmarea sarcinii, doza tipică de levotiroxină trebuie crescută cu 30-50% în timpul sarcinii, deoarece hipotiroidismul matern poate afecta dezvoltarea neurală a fătului. Tratamentul comei mixedematoase include levotiroxină administrată în bolus intravenos (500  $\mu\text{g}$ ), urmată de administrare zilnică de 50-100  $\mu\text{g}$ , la care se asociază: hidrocortizon (50 mg la 6 ore), deoarece rezerva hormonală suprarenaliană este redusă; ventilație asistată mecanic; folosirea de păături izolatoare și tratamentul factorilor precipitanți.

#### TIREOTOXICOZA

##### Etiologie

Cauzele excesului de hormoni tiroidieni includ: hipertiroidismul primar (boala Graves, gușa toxică multinodulară, adenomul toxic, excesul de iod), distrucția tiroidiană (tiroidita subacută, tiroidita indolentă, tratament cu amiodarnă, radiații), surse extratiroidiene de hormoni tiroidieni (tireotxicoza factitia, struma ovarii, carcinomul folicular funcțional) și hipertiroidismul secundar [adenomul hipofizar secretant de TSH, sindromul de rezistență la hormonii tiroidieni, tumori secretante de gonadotropină corionică (hCG), tireotxicoza gestațională]. Boala Graves, cauzată de activarea anticorpilor antireceptor-TSH, este cea mai comună cauză de tireotxicoză, fiind responsabilă de 60-80% dintre cazuri. Este de 10 ori mai frecventă la femei față de bărbați și apare de obicei între 20 și 50 de ani.

##### Manifestări clinice


Simptomele includ: nervozitate, iritabilitate, intoleranță la căldură, transpirații excesive, palpitații, oboseală și slăbiciune musculară, scădere în greutate cu scăderea apetitului, diaree, oligomenoree. Pacientul este neliniștit și anxios. Pielea este caldă și umedă; unghiile sunt dezlipite de patul unghial (unghii Plummer); poate apărea retracție palpebrală sau întârzierea coborârii pleoapelor. Manifestările cardiovasculare sunt: tahicardie, hipertensiune arterială sistolică, suflu sistolic și fibrilație atrială. De asemenea, pot fi prezente un tremor fin al extremităților, miopatie proximală și hiperreflexie. În cazul tireotoxicozelor cu evoluție lungă, poate apărea osteopenia. La vârstnici, manifestările

tireotxicozei pot fi discrete sau mascate, principalele manifestări fiind astenia și scăderea ponderală („tireotxicoza apatică“).

În boala Graves, tiroidita este de obicei mărită difuz, ajungând la de două până la trei ori volumul normal; poate apărea un suflu. Caracteristici sunt oftalmopatia infiltrativă (cu grade variate de proptoză, edeme periorbitale și oftalmoplegie) și dermopatia (mixedem pretibial); acestea sunt manifestări extratiroidiene ale procesului autoimun. În tiroidita subacută, tiroida este mărită de volum și dureroasă, însoțită uneori de febră. Durerea iriază adesea în mandibulă sau ureche. Simptomele de infecție acută de căi respiratorii superioare pot precede manifestările tiroidiene. În adenomul toxic sau în gușa toxică multinodulară pot fi prezenți noduli (unul sau mai mulți).

Criza tireotoxică, sau furtuna tiroidiană, este un eveniment rar, care reprezintă o exacerbare a hipertiroidismului cu risc vital, însoțită de febră, delir, convulsii, aritmii, comă, vărsături, diaree și icter.

### Diagnostic

În figura 181-2 sunt prezentate pe scurt investigațiile folosite pentru stabilirea diagnosticului de tireotxicoză și a etiologiei acesteia. Nivelul seric al TSH-ului este un marker sensibil al tireotoxinei cauzate de boala Graves, nodulii auto-  

 nomi, tiroidită și tratamentul cu levotiroxină exogenă. Anomaliile care se pot asocia tireotxicozei sunt creșterea nivelurilor bilirubinei, ale enzimelor hepatice și ale feritinei. Scintigrafia tiroidiană poate fi necesară pentru a diferenția diferitele etiologii: captarea crescută difuză din boala Graves și gușa nodulară versus captarea redusă din distrucția tiroidiană, excesul de iod și sursele extratiroidiene de hormoni tiroidieni. (Notă: radioiodul este un nucleotid necesar pentru captarea tiroidiană cantitativă, în timp ce tehniciul este util doar în scop imagistic). VSH-ul este crescut în tiroidita subacută.

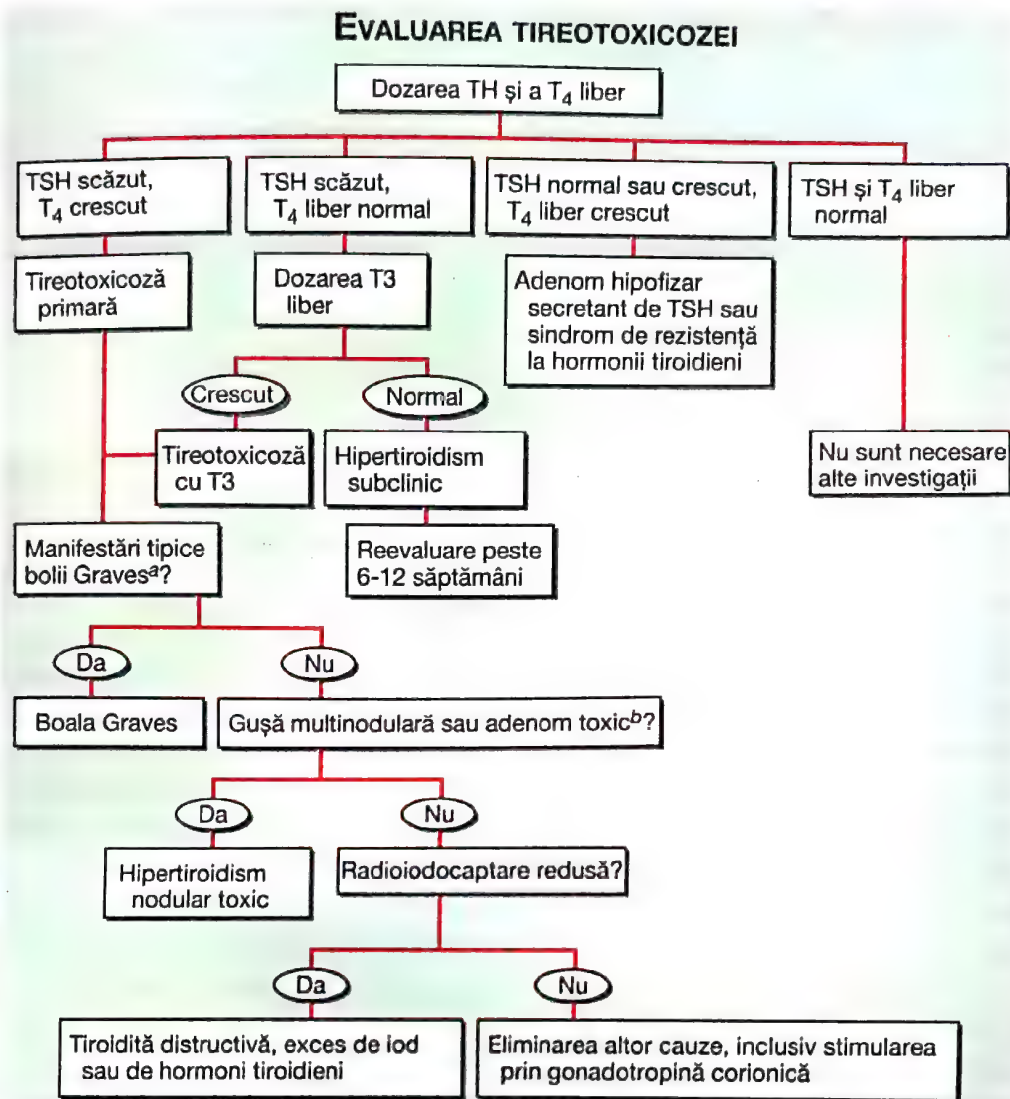
### TRATAMENT

#### Tireotxicoză

Boala Graves se tratează cu medicamente antitiroidiene sau cu iod radioactiv; tiroidectomia subtotală este rareori recomandată. Principalele antitiroidiene de sinteză sunt: metimazolul sau carbimazolul (doza inițială este 10-20 mg x 2-3/zi), putând fi redusă treptat până la 2,5-10 mg/zi) și propiltiouracil (100-200 mg la 8 ore inițial, doza fiind redusă treptat la 50 mg x 1-2/zi). Metimazolul este recomandat majorității pacienților deoarece este mai ușor de dozat. Funcția tiroidiană trebuie evaluată la 3-4 săptămâni după inițierea tratamentului, doza fiind ajustată în funcție de nivelul  $T_4$  liber. Adesea secreția de TSH rămâne supresată pentru câteva luni și nu reprezintă, deci, un marker sensibil pentru monitorizarea tratamentului în primele câteva luni. Efectele secundare frecvente sunt: erupțiile cutanate, urticaria, febra și artralgiile (1-5% dintre pacienți). Printre reacțiile adverse rare, dar grave, se numără hepatita, un sindrom asemănător lupusului eritematos sistemic și agranulocitoza (< 1%). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni scrise în legătură cu simptomatologia unei eventuale agranulocitoze (dureri în gât, febră, ulcerații bucale) și recomandarea de a sista tratamentul până când agranulocitoza poate fi exclusă printr-o hemoleucogramă.

Propranololul (20-40 mg la 6 ore) sau alte beta-blocante cu durată mai lungă de acțiune, cum ar fi atenololul (50 mg/zi) pot fi utile pentru controlul

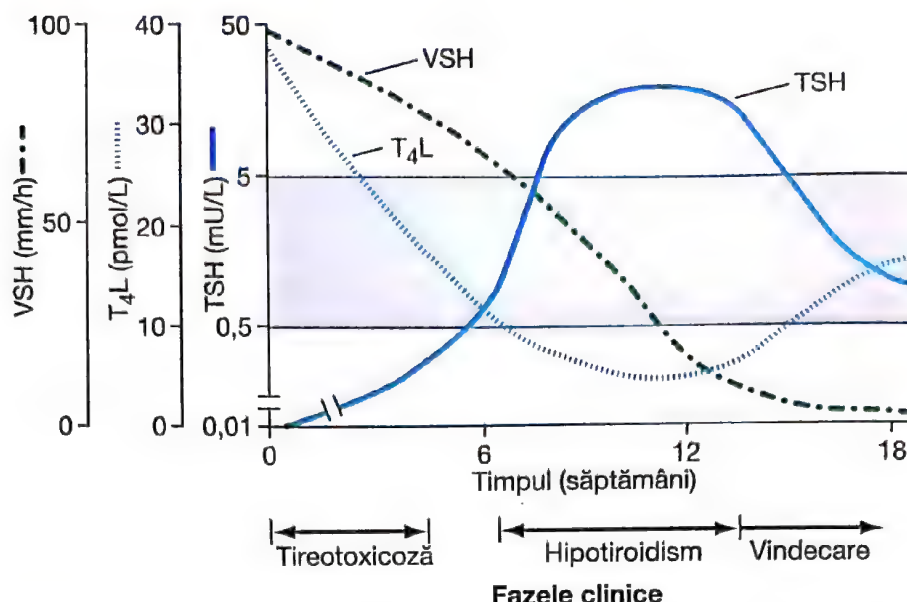




**FIGURA 181-2** Algoritm de evaluare a unei tireotoxicoze.

<sup>a</sup> Gușă difuză, prezența de ATPO, oftalmopatie, dermopatie; <sup>b</sup> poate fi confirmată prin scintigrafie. TSH, hormon tireotrop.

simptomatologiei adrenergice, mai ales în etapele inițiale, înainte ca antitiroidienele de sinteză să intre în acțiune. La toți pacienții cu fibrilație atrială trebuie luat în considerare tratamentul anticoagulant cu warfarină. Radioterapia poate fi folosită ca tratament inițial la pacienții la care nu se obține remisiune după 1-2 ani de terapie cu antitiroidiene de sinteză. La pacienții vârstnici sau la cei care prezintă afecțiuni cardiace ar trebui avut în vedere tratamentul preliminar cu antitiroidiene de sinteză, care sunt stopate cu 3-5 zile înainte de începerea radioiodoterapiei. Tratamentul cu iod radioactiv este contraindicat în sarcină; în schimb, simptomele pot fi controlate cu cea mai mică doză eficientă de propiltiouricil (PTU). (Metimazolul este contraindicat în sarcină deoarece au fost raportate cazuri de agenezie cutanată fetală). Pentru senzația de disconfort ocular (corneea uscată) se pot administra lacrimi artificiale și se pot folosi bandaje pentru ochi în timpul somnului. Exoftalmia progresivă cu chemosis, oftalmoplegie și tulburări de vedere se tratează cu doze crescute de prednison (40-80 mg/zi), fiind necesar consultul unui medic oftalmolog; poate fi necesară decompresia oculară.



**FIGURA 181-3** Evoluția clinică a tiroiditei subacute. Eliberarea de hormoni tiroidieni este însoțită inițial de o fază tireotoxică, cu inhibarea secreției de hormon tireotrop (TSH). Urmează apoi faza de hipotiroidism, cu T<sub>4</sub> scăzut și un nivel al TSH-ului inițial scăzut, dar care crește treptat. În timpul fazei de vindecare, nivelul crescut al TSH-ului împreună cu vindecarea leziunilor foliculare duc la normalizarea funcției tiroidiene, adesea la câteva luni de la debutul bolii. VSH, viteza de sedimentare a hematiilor; T<sub>4</sub>L, T<sub>4</sub> liber.

În criza tireotoxică se administrează doze mari de propiltiouricil (doza de încărcare: 600 mg) oral, pe sondă nazogastrică sau rectal; la o oră după prima doză de PTU se administrează 5 picături de soluție saturată de iodură de potasiu (SSKI) la 6 ore. PTU (200-300 mg la 6 ore) trebuie administrat în continuare, la care se asociază propranolol (40-60 mg p.o. la 4 ore sau 2 mg i.v. la 4 ore) și dexametazonă (2 mg la 6 ore). Cauza subiacentă precipitantă trebuie descoperită și tratată.

Radioiodoterapia este tratamentul de elecție pentru nodulii toxici. Tiroidita subcută în faza tireotoxică se tratează cu AINS și beta-blocante pentru a controla simptomele, cu monitorizarea nivelurilor TSH-ului și ale T<sub>4</sub> liber la fiecare 4 săptămâni. Antitiroidienele de sinteză nu sunt eficiente în tiroidită. Evoluția clinică a tiroiditei subacute este prezentată în Figura 181-3. Dacă faza de hipotiroidism se prelungește, poate fi nevoie de tratament de substituție cu levotiroxină (50-100 μg/zi). Tiroidita indolentă (sau tiroidita postpartum dacă apare la 3-6 luni după naștere) se tratează cu beta-blocante în faza tireotoxică și cu levotiroxină în faza de hipotiroidism, dar aceasta ar trebui întreruptă după 6-9 luni, deoarece boala evoluează întotdeauna spre vindecare.

### SINDROMUL BOLII EUTIROIDIENE

Orice afecțiune acută severă poate determina variații ale concentrațiilor serice ale TSH-ului sau ale hormonilor tiroidieni, în absența unei afecțiuni tiroidiene; de aceea testarea de rutină a funcției tiroidiene nu se recomandă la pacienții suferind de o afecțiune acută cu excepția cazurilor în care se suspicionează



puternic o boală tiroidiană. Cel mai frecvent în sindromul bolii eutiroidiene se întâlnește scăderea nivelului de  $T_3$  total și liber, cu un nivel normal al  $T_4$  și TSH. Se consideră că scăderea  $T_3$  este un răspuns adaptativ la statusul catabolic. Pacienții cu stare foarte gravă pot prezenta o scădere dramatică a  $T_4$  total cu nivel normal al  $T_4$  liber. Nivelul TSH se poate situa între  $< 0,1$  mU/L și  $> 20$  mU/L; aceste modificări dispar după vindecarea bolii. Mecanismele exacte ale acestei afecțiuni nu sunt cunoscute încă, dar se pare că sunt implicate alterarea legării  $T_4$  de TBG și efectele nivelurilor crescute de glucocorticoizi și citokine. Cu excepția cazurilor în care există date anamnestice sau clinice care să pledeze pentru hipotiroidism, nu se administrează hormoni tiroidieni, ci doar se monitorizează funcția tiroidiană după vindecare.

### EFECTELE AMIODARONEI ASUPRA FUNCȚIEI TIROIDIENE

Amiodarona este un medicament antiaritmie de clasă III, care are o structură asemănătoare hormonilor tiroidieni și care conține o cantitate crescută de iod; tratamentul cu amiodaronă determină supraîncărcarea cu iod și se asociază cu: (1) supresia acută și tranzitorie a funcției tiroidiene, (2) hipotiroidism sau (3) tireotxicoză. Aceste efecte pot fi doar parțial atribuite încărcării cu iod. Hipotiroidismul poate apărea la pacienții cu boală tiroidiană preexistentă, sensibili la efectul inhibitor al unui aport iodat crescut. Pacienții cu hipotiroidism pot fi tratați cu levotiroxină fără să fie necesară întreruperea amiodaronei. Există două forme de tireotxicoză indusă de amiodaronă (TIA). Tipul 1 de TIA se asociază cu o afecțiune tiroidiană subiacentă (boala Graves subclinică sau gușa nodulară). Sinteza hormonilor tiroidieni devine excesivă din cauza aportului crescut de iod. Tipul 2 de TIA apare la persoanele fără anomalii tiroidiene intrinseci și este determinat de tiroidita distructivă. Diferențierea celor două tipuri de TIA este dificilă deoarece supraîncărcarea cu iod interferează cu scintigrafia tiroidiană. Dacă este posibil, în TIA ar trebui întreruptă administrarea medicamentului, deși acest lucru este cel mai adesea dificil de realizat din cauza aritmiei subiacente. Amiodarona are un timp de înjumătățire lung, efectele ei persistând mai multe săptămâni după întreruperea tratamentului. În TIA tip 1, se pot folosi antitiroidiene de sinteză în doze mari, dar sunt adesea inefficiente. În TIA tip 2, se pot folosi iodat de sodiu (500 mg/zi) sau tireopanoat de sodiu (500 mg, 1-2 doze/zi) pentru a scădea rapid nivelul hormonilor tiroidieni. Percloratul de potasiu (200 mg la 6 ore) se folosește pentru scăderea cantității de iod de la nivelul tiroidei, dar tratamentul pe termen lung poate produce agranulocitoză. Glucocorticoizii în doze mari sunt parțial eficienți. Litiul poate fi utilizat pentru a bloca eliberarea de hormoni tiroidieni. În unele cazuri, poate fi necesară tiroidectomia subtotală pentru a controla tireotxicoza.

### GUȘA NETOXICĂ

Termenul de gușă se referă la o glandă tiroidă mărită în volum ( $> 20-25$  g), care poate fi difuză sau nodulară. În general, gușa apare mai frecvent la femei decât la bărbați. Cauzele pot fi: defectele de biosinteză, deficitul de iod, bolile autoimune, expunerea la factori gușogeni (varză, manioc etc.) și boala nodulară. Pe plan global, deficitul de iod este cea mai frecventă cauză a gușei. Gușa netoxică multinodulară este comună atât la populația din zone cu deficit de iod, cât și din zone fără deficit, cu o prevalență de până la 12%. Etiologia, în afară de deficitul de iod, este de obicei necunoscută, putând fi multifactorială. Dacă funcția tiroidiană este normală, majoritatea gușelor sunt asimptomatice. Gușa plonjantă poate determina obstrucția aperturii toracice superioare și

trebuie evaluată prin probe funcționale respiratorii și CT sau RMN la pacienții cu semne sau simptome de obstrucție (dificultăți de înghițire, compresie traheală sau pletoră). La toți pacienții cu gușă ar trebuie evaluată funcția tiroidiană pentru a exclude tireotxicoza sau hipotiroidismul. În general, ecografia nu este indicată de rutină în evaluarea gușei difuze, ci doar atunci când examenul fizic decelează un nodul palpabil.

Tratamentul cu suplimente de iod sau substituția hormonală induc o regresie în grade variabile a gușei în cazul deficitului de iod. Terapia de substituție hormonală este eficientă rareori în reducerea semnificativă a gușei netoxice care nu este cauzată de deficitul de iod sau de un deficit în sinteza hormonilor tiroidieni. Radioiodoterapia reduce dimensiunile gușei cu aproximativ 50% la majoritatea pacienților. Tratamentul chirurgical este foarte rar indicat în gușa difuză, cu excepția cazurilor de compresie, în cazul gușei multinodulare netoxice.

### GUȘA MULTINODULARĂ TOXICĂ ȘI ADENOMUL TOXIC

#### ■ GUȘA MULTINODULARĂ TOXICĂ (GMN)

Pe lângă manifestările gușei, tabloul clinic al GMN toxice mai cuprinde: hipertiroidism subclinic sau tireotxicoză ușoară. Pacientul este de obicei vârstnic și poate prezenta fibrilație atrială sau palpitații, tahicardie, nervozitate, tremor sau scădere ponderală. Expunerea recentă la iod, din substanțe de contrast sau alte surse, poate precipita sau agrava tireotxicoza; acest fenomen poate fi prevenit prin administrarea de antitiroidiene de sinteză. Nivelul de TSH este scăzut. Nivelul  $T_4$  poate fi normal sau doar ușor crescut;  $T_3$  crește de obicei mai mult decât  $T_4$ . Scintigrafia tiroidiană arată captarea heterogenă, cu numeroase regiuni de captare crescută sau scăzută; radioiodocaptarea pe 24 de ore poate să nu fie crescută. Nodulii reci din gușa multinodulară trebuie evaluați la fel ca nodulii solitari (vezi mai jos). Antitiroidienele de sinteză, adesea în combinație cu beta-blocantele, permit normalizarea funcției tiroidiene și controlul manifestărilor clinice ale tireotxicozei, dar nu induc remisiunea. Ar trebui luată în considerație o ședință de radioterapie înainte ca pacienții, de obicei vârstnici, să fie supuși intervenției chirurgicale. Tiroidectomia subtotală asigură tratamentul definitiv al gușei și al tireotxicozei. Înainte de operație ar trebui restaurat eutiroidismul prin antitiroidiene de sinteză.

#### ■ ADENOMUL TOXIC

Un nodul tiroidian unic, cu secreție autonomă este denumit adenom toxic. Majoritatea cazurilor sunt produse de mutații somatice activatoare ale receptorului pentru TSH. Tireotxicoza este de obicei ușoară. Scintigrafia tiroidiană pune diagnosticul de certitudine, evidențiind creșterea localizată a captării în zona nodulului autonom, cu captare scăzută în restul glandei, deoarece activitatea tiroidei normale este supresată. Tratamentul de elecție este de obicei ablația prin iod radioactiv, cu doze relativ mari (de exemplu, 10, 29,9 mG<sup>131</sup>/).

### TUMORILE TIROIDIENE

#### Etiologie

Tumorile tiroidiene pot fi benigne (adenoame) sau maligne (carcinoame). Tumorile maligne cu originea în epiteliul folicular sunt: carcinomul papilar, carcinomul folicular și carcinomul tiroidian anaplastic. Incidența cancerului tiroidian este de aproximativ 9 cazuri/100 000 de persoane/an. Cancerul tiroidian papilar este cel mai frecvent tip de cancer tiroidian (70-90%). Este adesea



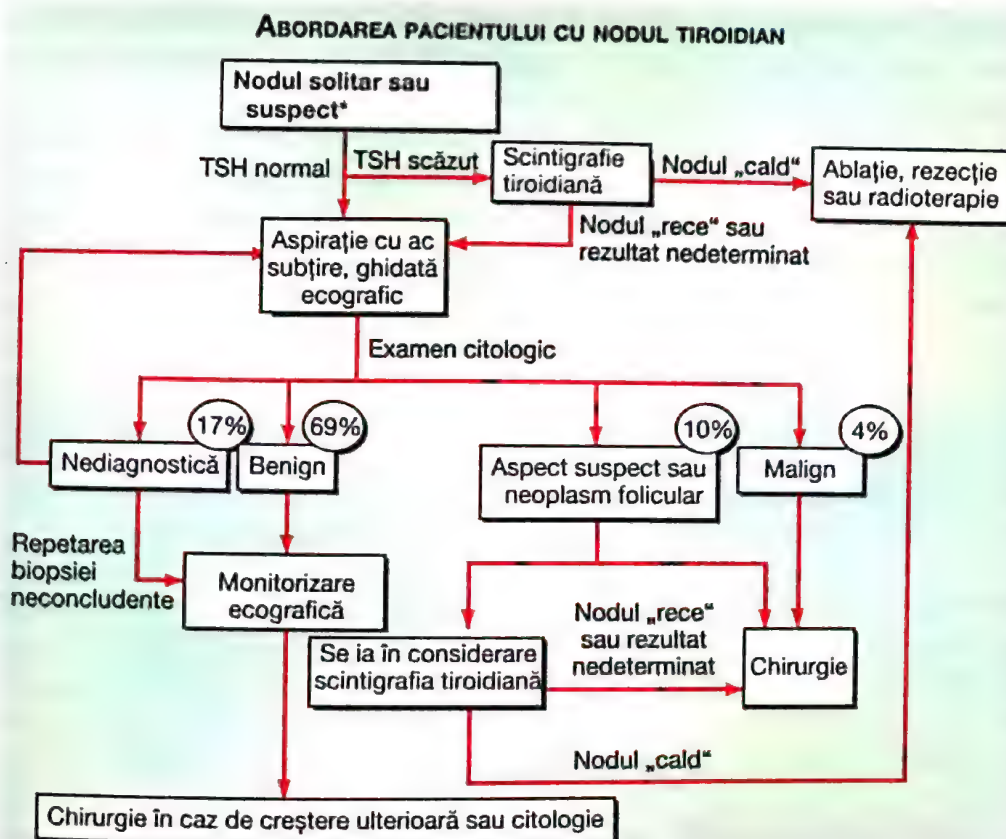
multifocal și prezintă invazie locală la nivelul tiroidei. Cancerul tiroidian folicular este greu de diagnosticat prin puncție cu ac subțire deoarece diferența dintre tumorile foliculare benigne și maligne este dată în mare parte de evidențierea invaziei vaselor, a nervilor sau a structurilor adiacente. Au tendința la diseminare hematogenă, producând metastaze osoase, pulmonare și la nivelul SNC. Carcinomul anaplastic este rar, cu grad înalt de malignitate și rapid fatal. Limfomul tiroidian apare adesea pe fondul unei tiroidite Hashimoto; o tumoră tiroidiană care crește rapid în dimensiuni ridică suspiciunea acestui diagnostic. Carcinomul tiroidian medular se formează din celulele parafoliculare (C) care produc calcitonină; poate apărea sporadic sau ca formă familială, uneori în asociere cu neoplazia endocrină multiplă tip 2.

### Manifestări clinice

Manifestările clinice care sugerează carcinomul sunt: apariția recentă sau creșterea rapidă în dimensiuni a unui nodul sau a unei mase tiroidiene, istoric de iradiere la nivelul gâtului, implicarea ganglionilor limfatici, răgușeală și fixarea de țesuturile înconjurătoare. Mărirea glandei poate duce la compresia și deplasarea traheei sau a esofagului și la apariția de simptome obstructive. Vârsta < 20 de ani și > 45 de ani, sexul masculin și prezența unui nodul mare se asociază cu prognostic nefavorabil.

### Diagnostic

Evaluarea unui nodul solitar este redată în Figura 181-4.



**FIGURA 181-4** Abordarea unui pacient cu nodul tiroidian

\* Aproximativ o treime dintre noduli sunt chistici sau micști (solid-chistic). TSH, hormon tireotrop.

## TRATAMENT

## Tumori tiroidiene

Nodulii benigni tiroidieni trebuie monitorizați prin examinări seriate. Supresia secreției de TSH cu levotiroxină duce la scăderea în dimensiuni a aproximativ 30% dintre noduli. Dacă dimensiunile unui nodul nu scad după 6-12 luni de tratament supresiv, acesta ar trebui întrerupt.

Adenoamele foliculare nu pot fi deosebite de carcinoamele foliculare pe baza examenului citologic al specimenului obținut prin aspirație pe ac subțire. Extinderea rezecției chirurgicale (lobectomie versus tiroidectomie subtotală) trebuie discutată înainte de intervenția chirurgicală.

Tiroidectomia subtotală se recomandă în carcinomul papilar sau folicular și trebuie efectuată de un chirurg cu experiență în acest tip de procedură. Dacă factorii de risc și caracteristicile patologice indică necesitatea radioiodoterapiei, pacientul trebuie tratat câteva săptămâni postoperator cu levotiroxină ( $T_3$ , 25  $\mu\text{g} \times 2-3/\text{zi}$ ), apoi două săptămâni de pauză pentru pregătirea pacientului în vederea radioablației postchirurgicale a țesutului rezidual. Se administrează o doză de  $I^{131}$  când nivelul TSH este  $> 50 \text{ UI/L}$ . Ca alternativă, poate fi utilizat TSH recombinat pentru a crește nivelul TSH preablație. Acesta pare a fi cel puțin la fel de eficient ca întreruperea hormonoterapiei pentru terapia prin radioablație. Supresia cu levotiroxină a TSH până la un nivel scăzut, dar detectabil (0,1-0,5  $\text{UI/L}$ ) este indicată la pacienții cu risc scăzut de recurență și pentru un nivel complet de supresie la cei cu risc crescut de recidivă. La aceștia din urmă,  $T_4$  liber trebuie monitorizat pentru a evita supradozarea. Urmărirea prin scintigrafii și dozări ale tireoglobulinei serice (care acționează ca un marker tumoral la pacienții cu ablație tiroidiană) trebuie efectuată la intervale regulate, fie după întreruperea hormonoterapiei, fie după administrarea de TSH uman recombinat.

Tratamentul carcinomului tiroidian medular este chirurgical, deoarece aceste tumori nu captează iodul radioactiv. Pentru evaluarea prezenței MEN-2, pacientul trebuie testat pentru mutații RET, ca și familia, dacă testul este pozitiv. După intervenția chirurgicală, calcitonina serică reprezintă un marker pentru boala reziduală sau recurentă.

Pentru mai multe informații, vezi Jameson J. L., Weetwan A. P.: Disorders of the Thyroid Gland, cap. 341 p. 2911, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 182

## Afecțiunile glandei suprarenale

Corticosuprarenala secretă trei mari clase de hormoni steroidieni: (1) glucocorticoizi, (2) mineralocorticoizi și (3) androgeni suprarenalieni. Sindroamele clinice pot rezulta fie din deficitul, fie din excesul acestor hormoni.



Medulosuprarenala produce catecolamine, care produce în exces, determină feocromocitomul (Cap. 126).

## **HIPERFUNCTIA CORTICOSUPRARENALEI**

### **■ SINDROMUL CUSHING**

#### **Etiologie**

Cauza cea mai comună a sindromului Cushing este iatrogenă, din cauza administrării de glucocorticoizi din motive terapeutice. Sindromul Cushing iatrogen este cauzat de producerea în exces de cortizol (și alți hormoni steroi-dieni) de către cortexul suprarenalian. Cauza majoră este hiperplazia bilaterală suprarenaliană secundară hipersecreției de hormon adrenocorticotrop (ACTH) de către hipofiză (boala Cushing) sau de surse ectopice (de exemplu, carcinomul pulmonar cu celule mici, carcinomul bronșic, de timus, intestinal sau ovarian, carcinomul medular tiroidian sau feocromocitomul). Adenoamele sau carcinomurile reprezintă aproximativ 15-20% dintre cazurile de sindrom Cushing endogen. Femeile sunt mai frecvent afectate de sindrom Cushing endogen cu excepția sindromului de ACTH ectopic.

#### **Manifestări clinice**

Unele manifestări frecvente (obezitatea de tip central, hipertensiunea arterială, osteoporoza, tulburările psihice, acneea, hirsutismul, amenoreea și diabetul zaharat) sunt relativ nespecifice. Manifestările mai specifice includ echimoze care apar la traumatisme minore, vergeturi violacee, miopatie proximală, depunerea de țesut adipos la nivelul feței și interscapular (facies „în lună plină” și „ceafă de bizon”) și virilizare (rar). Pot apărea facies pletoric și tegumente subțiri, fragile. Hipokaliemia și alcaloza metabolică sunt importante, în special în cazul producției ectopice de ACTH.

#### **Diagnostic**

Diagnosticul de sindrom Cushing se stabilește prin evidențierea unei secreții crescute de cortizol, cu absența inhibiției normale după administrarea de dexametazonă. Pentru screeningul inițial, se recomandă dozarea cortizolului liber urinar pe 24 de ore, testul de supresie nocturnă cu 1 mg de dexametazonă [cortizol plasmatic la 8 A.M. < 1,8 μg/dL (50 mmol/L)] sau măsurarea cortizolului salivar. Poate fi necesară repetarea testelor sau efectuarea de teste suplimentare. Diagnosticul definitiv în cazurile echivoce este stabilit prin supresia inadecvată a cortizolului urinar [< 10 μg/zi (25 mmol/zi)] sau a cortizolului plasmatic [< 5 μg/dL (140 mmol/L)] după administrarea a 0,5 mg dexametazonă la fiecare 6 ore, timp de 48 de ore. Odată stabilit diagnosticul de sindrom Cushing, sunt necesare alte teste biochimice pentru a localiza sursa. Această evaluare trebuie efectuată de un endocrinolog cu experiență. Nivelul scăzut al ACTH-ului plasmatic sugerează un adenom sau un carcinom suprarenalian, niveluri normale sau crescute ale ACTH-ului plasmatic arată o sursă hipofizară sau ectopică. În 95% dintre microadenoamele hipofizare secretante de ACTH, producerea de cortizol este supresată cu doze mari de dexametazonă (2 mg la 6 ore, timp de 48 de ore). Se poate face RMN, dar acesta poate să nu evidențieze microadenoamele, deoarece sunt de obicei foarte mici. Mai mult, deoarece până la 10% dintre sursele ectopice de ACTH pot fi, de asemenea, supresate după testul cu dexametazonă în doze mari, este necesară efectuarea cateterizării sinusului petros inferior pentru a face diferența între originea hipofizară sau nonhipofizară a hipersecreției de ACTH. Și testul cu hormonul eliberator de corticotropină

(CRH) poate fi util pentru determinarea sursei de ACTH. Examenelor imagistice ale toracelui și ale abdomenului sunt necesare pentru a localiza sursele de producere de ACTH ectopic; carcinoamele bronșice de dimensiuni mici pot să nu fie detectate la CT convențional. Pacienții care prezintă depresie, obezitate sau etilism cronic pot avea rezultate fals-pozitive la testele pentru sindromul Cushing – stare numită sindrom pseudocushingoid. În mod similar, pacienții cu afecțiuni acute prezintă adesea anomalii ale probelor de laborator deoarece un factor stresant major întrerupe reglarea normală a secreției de ACTH.

## TRATAMENT

### Sindromul Cushing

Hipercorticismul necontrolat are un prognostic nefavorabil și, de aceea, este necesar tratamentul sindromului Cushing. Intervenția chirurgicală transfenoidală pentru microadenoamele hipofizare secretante de ACTH este curativă în 70-80% dintre cazuri când este efectuată de un chirurg cu experiență, dar este necesară urmărirea pe termen lung deoarece aceste tumori pot recidiva. Radioterapia este utilizată când nu se poate realiza intervenția chirurgicală (Cap. 179). Tratamentul pentru adenomul sau carcinomul suprarenalian este chirurgical; pre- și postoperator trebuie administrați glucocorticoizi. În carcinoamele suprarenaliene metastazate și necrozabile, se administrează mitotan în doze care se cresc treptat până la 6 g/zi în trei sau patru prize pe zi. Uneori, decompresia unui carcinom pulmonar sau rezecția tumorilor carcinoide poate duce la remisiunea sindromului Cushing ectopic. Dacă sursa de ACTH nu poate fi rezecată, tratamentul cu ketoconazol (600-1 200 mg/zi), metiramină (2-3 g/zi) sau mitotan (2-3 mg/zi) poate ameliora manifestările excesului de cortizol. În unele cazuri, adrenalectomia bilaterală totală este necesară pentru a controla hipercorticismul. Pacienții cu adenom hipofizar nerezecabil cărora li s-a efectuat adrenalectomie bilaterală au risc de a dezvolta sindrom Nelson (mărirea rapidă a unui adenom hipofizar).

## ■ HIPERALDOSTERONISMUL

### Etiologie

Aldosteronismul este caracterizat prin hipersecreția hormonului mineralocorticoid aldosteron. În cazul aldosteronismului primar, cauza este localizată la nivelul glandei suprarenale, fiind fie un adenom suprarenalian, fie o hipertrofie suprarenaliană bilaterală. Cauzele mai rare includ: hiperaldosteronismul glucocorticoid remediabil, unele forme de hipertrofie suprarenaliană congenitală și alte afecțiuni determinate de excesul adevărat sau aparent de mineralocorticoizi (vezi tabelul 342-3, HPIM-18).

Termenul de hiperaldosteronism secundar este folosit când este prezent un stimul extrasuprarenalian al secreției de renină (de exemplu, în stenoza de arteră renală, ciroza hepatică decompensată sau tratamentul cu diuretice).

### Manifestările clinice

Majoritatea pacienților cu hiperaldosteronism primar prezintă hipertensiune arterială (în special diastolică), dificil de controlat, și hipokaliemie; de asemenea, este prezentă frecvent cefaleea. Edemele sunt de obicei absente cu excepția cazurilor cu asociere de insuficiență cardiacă congestivă sau afectare renală. Hipokaliemia, determinată de pierderile urinare de potasiu, poate cauza



slăbiciune musculară, fatigabilitate și poliurie, deși nivelul potasiului poate fi normal la pacienții cu forme ușoare de hiperaldosteronism primar. Alcaloza metabolică este o manifestare tipică.

### Diagnostic

Diagnosticul este sugerat de prezența unei hipertensiuni arteriale rezistentă la tratament, care se asociază cu hipokaliemie persistentă la un pacient fără edeme, care nu primește diuretice eliminatoare de potasiu. La pacienții în tratament cu diuretice care elimină potasiu, acestea ar trebui oprite și pacientul ar trebui să primească suplimente de potasiu 1-2 săptămâni. Dacă hipopotase-mia persistă după administrarea de suplimente, pacientul trebuie evaluat prin măsurarea aldosteronului seric și estimarea activității reninei plasmaticice. În mod ideal, medicamentele antihipertensive ar trebui oprite înainte de testare, dar de obicei acest lucru nu este posibil. Blocantele receptorilor angiotensinei, blocantele beta-adrenergice, inhibitorii ECA și antagoniștii receptorilor aldosteronului interferează cu testele de laborator și trebuie înlocuite, dacă este posibil, cu alte hipertensive. Raportul dintre aldosteronul seric (în ng/dL) și activitatea plasmatică a reninei (în (ng/dL)/oră)  $> 30$  și un nivel al aldosteronului  $> 15$  ng/dL sugerează un aldosteronism primar. Lipsa inhibării aldosteronului plasmatic (la  $< 5$  ng/dL după perfuzia a 500 mL/oră de ser fiziologic  $\times 4$  ore) sau a aldosteronului urinar după încărcarea cu ser fiziologic sau sodiu (la  $< 10$   $\mu$ g/zi în ziua 3 cu 200 mmol/zi NaCl oral + fludrocortizon 0,2 mg de două ori pe zi  $\times 3$  zile) confirmă hiperaldosteronismul primar. Este necesară prudență la încărcarea cu sodiu în cazul pacienților hipertensivi. Adenoamele localizate cu ajutorul unei examinări CT de înaltă rezoluție a glandelor suprarenale. Dacă examenul CT este negativ, se poate realiza o cateterizare bilaterală a venei suprarenale pentru a diagnostica un adenom secretant de aldosteron. Hiperaldosteronismul secundar se asociază cu creșterea activității reninei plasmaticice.

### TRATAMENT

#### Hiperaldosteronismul

Intervenția chirurgicală poate fi curativă la pacienții cu adenoame, dar nu este eficientă în cazul hiperplaziei suprarenaliene, care se tratează cu spironolactonă (25-100 mg  $\times 2$ /zi) sau eplerenonă (25-50 mg  $\times 2$ /zi) și restricție de sodiu. Se poate utiliza și amilorid, un blocant al canalelor de sodiu (5-10 mg  $\times 2$ /zi). Tratamentul hiperaldosteronismului secundar constă în dietă hiposodată și corectarea cauzei subiacente.

### ■ SINDROAMELE DE HIPERSECREȚIE SUPRARENALIANĂ DE ANDROGENI

Vezi Cap. 186 pentru hirsutism și virilizare.

### INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALIANĂ

Insuficiența corticosuprarenaliană primară este cauzată de incapacitatea glandei de a secreta cantități suficiente de hormoni, în timp ce insuficiența corticosuprarenaliană secundară este produsă de sinteza sau eliberarea scăzută de ACTH.

### ■ BOALA ADDISON

#### Etiologie

Boala Addison este cauzată de distrugerea a  $> 90\%$  din glandă. Cauza cea mai frecventă este distrugerea autoimună (singură sau ca parte a sindroamelor

autoimune poliglandulare de tip I sau II). Tuberculoza este considerată etiologia cea mai importantă. Alte afecțiuni granulomatoase (histoplasmoza, coccidioidomicoza, criptococoza, sarcoidoza), adrenalectomia bilaterală, metastaze bilaterale, hemoragie bilaterală, infecția cu CMV sau HIV, amiloidoza și bolile congenitale (unele tipuri de hipoplazie suprarenaliană bilaterală sau adreno-leucodistrofia) sunt cauze adiționale.

### Manifestările clinice

Acestea includ: astenie, slăbiciune musculară, anorexie, greață și vărsături, scădere ponderală, dureri abdominale, hiperpigmentare cutaneo-mucoasă, poftă de alimente sărate, hipotensiune arterială (în special ortostatică) și, ocazional, hipoglicemie. Analizele de rutină pot fi normale, dar de obicei nivelul seric al Na este scăzut și cel al K este crescut. Depleția de fluid extracelular accentuează hipotensiunea.

În insuficiența corticosuprarenaliană secundară, pigmentarea este diminuată, iar nivelul seric al K nu este crescut. Nivelul sodiului este scăzut din cauza hemodiluției care rezultă din excesul de vasopresină.

### Diagnostic

Cel mai bun test de screening este reprezentat de dozarea cortizolului la 60 de minute după administrarea a 250  $\mu$ g de cosyntropin i.m. sau i.v. Nivelul cortizolului plasmatic ar trebui să fie  $> 18 \mu$ g/dL 30-60 de minute după ACTH. Dacă răspunsul este anormal, diagnosticul diferențial între insuficiența corticosuprarenaliană primară și secundară se poate face prin dozarea aldosteronului din aceeași probă de sânge. În insuficiența secundară, spre deosebire de cea primară, apare o creștere normală a nivelului aldosteronului ( $\geq 5$  ng/dL). Mai mult, în insuficiența corticosuprarenaliană primară, nivelul plasmatic al ACTH-ului este crescut, în timp ce, în insuficiența secundară, nivelul ACTH este scăzut sau în mod inadecvat normal. Pacienții cu debut recent sau insuficiență hipofizară parțială pot avea un răspuns normal la testul rapid de stimulare cu ACTH. La acești pacienți, poate fi utilizat pentru diagnostic un test alternativ (testul cu metirapon sau de toleranță la insulină).

### TRATAMENT

#### Boala Addison

Hidrocortizonul, în doză de 15-25 mg/zi, divizat două treimi dimineata și o treime seara, este principalul medicament utilizat pentru substituția hormonală. La unii pacienți se poate administra doza de hidrocortizon de trei ori pe zi sau se pot administra alți glucocorticoizi în doze echivalente. Suplimentarea cu mineralocorticoizi este de obicei necesară în insuficiența corticosuprarenaliană primară, administrându-se 0,05-0,1 mg de fludrocortizon p.o. zilnic și menținându-se un aport adecvat de Na. Dozele trebuie scăzute pentru normalizarea nivelurilor Na și K și pentru menținerea unei tensiuni arteriale normale, fără modificări posturale. Măsurarea nivelului reninei plasmatice poate fi utilă în titrarea dozei. Tratamentul de substituție mineralocorticoid nu este necesar la pacienții cu insuficiență suprarenaliană secundară. Toți pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană ar trebui să fie instruiți în ceea ce privește autoadministrarea parenterală de corticosteroizi și ar trebui înregistrați într-un sistem de alertă medicală. În timpul afecțiunilor intercurente, doza de hidrocortizon ar trebui dublată. În criza



addisoniană se administrează hidrocortizon în doză crescută (10 mg/oră în perfuzie continuă sau 100 mg în bolus de trei ori pe zi) în ser fiziologic. Ulterior, dacă pacientul reacționează la tratament și este afebril, doza poate fi scăzută cu 20-30% zilnic până la dozele de substituție uzuale.

### ■ HIPOALDOSTERONISMUL

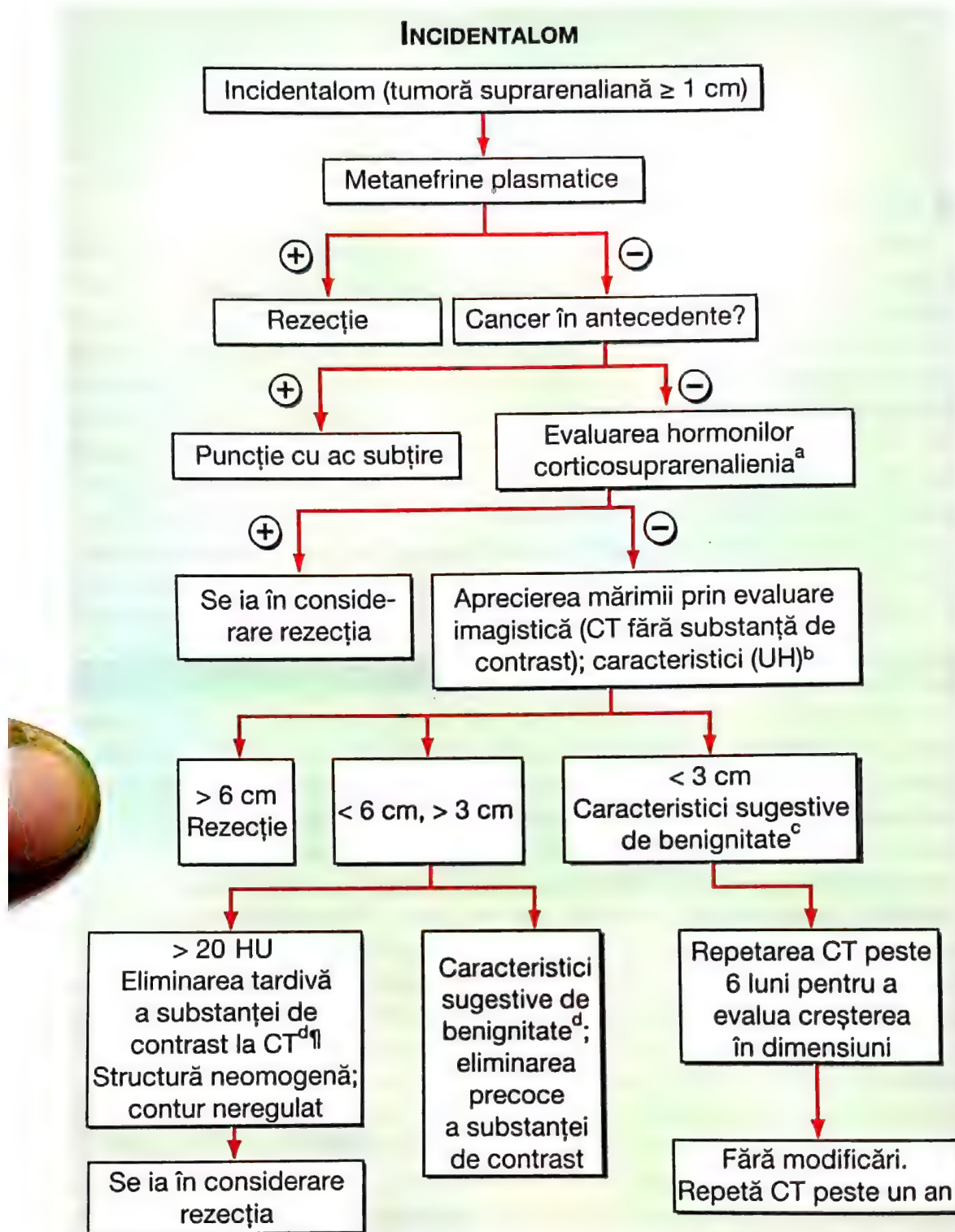
Deficitul izolat de aldosteron, însoțit de o secreție normală de cortizol, apare în asociere cu hiporeninismul, în cazul unui defect genetic al sintezei de aldosteron, după intervențiile chirurgicale pentru rezecția unui adenom secretant de aldosteron (tranzitor) sau în timpul administrării prelungite de heparină. Hipoaldosteronismul hiporeninemic apare în special la adulții cu diabet zaharat și insuficiență renală ușoară; se caracterizează prin hiperkaliemie ușoară până la moderată. De obicei, este o afecțiune benignă care trebuie doar ținută sub observație. Dacă este necesar, fludrocortizonul oral (0,05-0,15 mg/zi p.o.) reface echilibrul electrolitic dacă aportul de sare este adecvat. La pacienții cu hipertensiune arterială, insuficiență renală ușoară sau insuficiență cardiacă congestivă, o abordare alternativă este reprezentată de reducerea aportului de sare și administrarea de furosemid.

### INCIDENTALOMUL

Tumorile suprarenaliene pot fi descoperite la un examen CT sau RMN abdominal (incidența este 1-7% și crește cu vârsta). Majoritatea (70-80%) „incidentalomelor” sunt nefuncționale clinic, iar probabilitatea unui carcinom suprarenalian este scăzută (< 0,01%). Sindroame genetice cum ar fi MEN 1, MEN 2, sindromul Carney și sindromul McCune-Albright se asociază cu incidentalomul. Primul pas în evaluarea unui astfel de tumori constă în determinarea statusului funcțional prin dozarea metanefrinelor libere plasmatice (pentru feocromocitom) (Fig. 182-1). La pacienții cunoscuți cu un neoplasm extrasuprarenalian, există 30-50% șanse ca incidentalomul să fie o metastază. Evaluarea hormonală suplimentară include: testul de supresie cu dexametazonă, 1 mg la miezul nopții, efectuat la toți pacienții cu hipertensiune arterială, DHEAS la femeile cu semne de hipersecreție de androgeni și dozarea estradiolului la bărbații care prezintă semne de feminizare. Puncția cu ac subțire este rareori recomandată și absolut contraindicată dacă se suspicionează un feocromocitom. Cancerul corticosuprarenalian este suspiciat în cazul unei tumori de dimensiuni mari (> 4-6 cm) cu margini neregulate, neomogenă, cu calcificări ale țesutului moale, densitate tisulară la CT > 10 UH (unități Housfield).

### UTILIZAREA CLINICĂ A GLUCOCORTICOIZILOR

Glucocorticoizii sunt agenți farmacologici utilizați pentru o varietate de afecțiuni, printre care astmul bronșic, artrita reumatoidă și psoriazisul. Din cauza probabilității mari de apariție a reacțiilor adverse (creștere ponderală, hipertensiune arterială, facies cushingoid, diabet zaharat, osteoporoză, miopatie, creșterea presiunii intraoculare, necroză ischemică osoasă, infecții și hiperlipidemie), este necesară o evaluare atentă a raportului beneficii terapeutice/riscuri. Aceste efecte adverse pot fi micșorate prin alegerea atentă a preparatului steroidian (Tabelul 182-1), folosirea dozei minime eficiente sau a terapiei o dată la două zile, utilizarea de steroizi topici (inhalator, intranazal sau dermic) când este posibil; utilizarea judicioasă a terapiei nesteroidiene, monitorizarea aportului caloric și aplicarea de măsuri pentru a minimiza pierderile de masă



**FIGURA 182-1** Incidentalom

<sup>a</sup> Evaluarea hormonilor corticosuprarenalieni: testul de supresie cu dexametazonă la toți pacienții; raportul activitatea reninei plasmatice/aldosteron la pacienții hipertensivi; steroizi sexuali (DHEA sulfat; estradiol) la bărbații și femeile cu tablou clinic sugestiv.

<sup>b</sup> Unități Housfield (UH); o măsură a gradului de atenuare a razelor X sau al conținutului de lipide al tumorilor. O formațiune bogată în lipide (< 10 UH) corespunde unui adenom corticosuprarenalian.

<sup>c</sup> Caracteristici de benignitate: structură omogenă, contur net, UH < 10.

<sup>d</sup> Adenoamele suprarenaliene benigne sunt caracterizate și de eliminarea mai precoce a substanței de contrast în comparație cu alte tumori.



**TABELUL 182-1 CORTICOIZI DISPONIBILI**

Denumire generică	Potență estimată		Doză echivalentă
	Efect glucocorticoid	Efect mineralocorticoid	
Durată scurtă de acțiune			
Hidrocortizon	1,0	1,0	20,0
Cortizon	0,8	0,8	25,0
Durată medie de acțiune			
Prednison	4,0	0,25	5,0
Metilprednisolon	5,0	0	4,0
Triamcinolon	5,0	0	4,0
Durată lungă de acțiune			
Dexametazonă	30,0	0	0,75
Betametazonă	25,0	0	0,8

**TABELUL 182-2 ASPECTE CARE TREBUIE VERIFICATE ÎNAINTE DE ÎNȚIEREA ADMINISTRĂRII DE GLUCOCORTICOIZI ÎN DOZE TERAPEUTICE**

Prezența tuberculozei sau a altor infecții cronice (radiografie cardiopulmonară, test de tuberculină)

Toleranță alterată la glucoză, antecedente de diabet zaharat tip 2

Osteoporoză documentată (tomodensitometrie la pacienții care au primit un transplant de organe sau la pacientele postmenopauză)

Antecedente de ulcer peptic, gastrită sau esofagită (testul hemoragiilor oculare în scaun)

Hipertensiune, boli cardiovasculare sau hipertrigliceridemie

Antecedente de tulburări psihice

osoasă. Înainte de inițierea terapiei cu glucocorticoizi, pacientul trebuie evaluat pentru determinarea riscului de apariție a complicațiilor (Tabelul 182-2). În timpul perioadelor de stres, pot fi necesare doze crescute de glucocorticoizi deoarece axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală este supresată și glanda corticosuprarenală se poate atrofia din cauza glucocorticoizilor exogeni. În plus, în cazul tratamentului pe termen lung, doza de glucocorticoizi trebuie micșorată treptat din două motive. Pentru a permite axei hipofizo-corticosuprarenală să se refacă și pentru a evita acutizarea bolii subiacente.

Pentru mai multe informații, vezi Arlt W.: Disorders of the Adrenal Cortex, cap. 342, p. 2940, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 183

## Obezitatea

*Obezitatea* este definită ca masă excesivă de țesut adipos. Deși deseori este echivalată cu termenul de greutate corporală crescută, acesta nu este corect deoarece persoanele slabe, dar cu țesut muscular foarte dezvoltat pot avea o greutate corporală crescută din punctul de vedere al standardelor numerice, fără să aibă o masă de țesut adipos în exces. Cea mai folosită metodă de a aprecia obezitatea și riscul de îmbolnăvire este cu ajutorul *indiceului de masă corporală* (IMC), care este egal cu greutatea/înălțime<sup>2</sup> (în kg/m<sup>2</sup>) (Tabelul 183-1). La un IMC similar, femeile au mai multă grăsime corporală decât bărbații. Mai mult, distribuția regională a țesutului adipos poate influența riscurile asociate cu obezitatea. Obezitatea centrală (viscerală primară) [creșterea raportului circumferința taliei/circumferința șoldurilor (raport talie/șold), > 0,9 la femei și > 1 la bărbați] este asociată independent cu un risc crescut de sindrom metabolic, diabet zaharat, hiperandrogenism la femei și boli cardiovasculare. Prevalența obezității a crescut dramatic în ultimele trei decenii. În SUA, în anul 2008, 34% dintre adulții cu vârsta peste 20 de ani erau obezi (IMC > 30), iar 34% erau supraponderali (IMC 25-30). Cel mai alarmant este aceeași tendință în rândul copiilor, 17% dintre cei cu vârsta între 2-19 ani fiind obezi, iar alți 18% fiind supraponderali. Acest lucru a condus la o epidemie de diabet zaharat de tip 2 în rândul copiilor, o boală aproape inexistentă până de curând la această grupă de vârstă. Această tendință de creștere a numărului de obezi nu este limitată doar la țările occidentale, apărând în întreaga lume.

## ■ ETIOLOGIE

Obezitatea poate fi cauzată de creșterea aportului energetic, scăderea cheltuielilor energetice sau de o combinație a acestora. Acumularea în exces de țesut adipos este consecința unor factori de mediu și genetici; de asemenea, factorii sociali și condițiile economice au o influență importantă. Creșterea recentă a prevalenței obezității poate fi atribuită unei combinații între aportul caloric în exces și scăderea activității fizice. De asemenea, au fost incriminate

TABELUL 183-1 CLASIFICAREA STATUSULUI GREUTĂȚII ȘI RISCUL DE BOALĂ

	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Clasa de obezitate	Risc de boală
Subponderal	< 18,5		
Greutate normală	18,5-24,9		
Supraponderal	25,0-29,9		Crescut
Obezitate	30,0-34,9	I	Crescut
Obezitate	35,0-39,9	II	Foarte crescut
Obezitate extremă	≥ 40	III	Extrem de crescut

**Sursa:** adaptat după National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1998.



asimilarea crescută a unor alimente din cauza compoziției în nutrimente, ca și deprivarea de somn și o floră intestinală modificată. Susceptibilitatea la obezitate este de natură poligenică. Se crede că 30-50% din variabilitatea depozitelor totale de grăsime sunt determinate genetic. Dintre cauzele monogenice, cea mai frecventă este mutația la nivelul receptorului pentru melanocortină de tip 4, reprezentând aproximativ 1% dintre cazurile de obezitate în populația generală și aproximativ 6% dintre cazurile de obezitate severă, cu debut timpuriu. Formele de obezitate sindromică includ: sindromul Prader-Willi și sindromul Laurence-Moon-Biedl. Alte cauze monogenetice sau sindromice sunt extrem de rare. Cauzele secundare ale obezității includ leziunile hipotalamice, hipotiroidismul, sindromul Cushing și hipogonadismul. Câștigul în greutate indus de medicamente apare la pacienții care utilizează agenți antidiabetici (insulină, sulfonilureice, tiazolidindione), glucocorticoizi, medicamente psihotrope, stabilizatoare ale dispoziției (litiul), antidepressive (triciclice, inhibitori de monoaminooxidază, paroxetine, mirtazapine) sau antiepileptice (valproat, gabapentin, carbamazepină). Tumorile secretante de insulină pot determina creșterea apetitului și câștig în greutate.

### ■ CARACTERISTICI CLINICE

Obezitatea are efecte adverse majore asupra sănătății. Mortalitatea crescută din cauza obezității este determinată în primul rând de boala cardiovasculară, hipertensiunea arterială, boli ale veziculei biliare, diabet zaharat și unele tipuri de neoplasme (cancer de esofag, colon, rect, pancreas, ficat și prostată – la bărbați, și cancer de veziculă biliară, canale biliare, sân, endometru, col uterin și ovare – la femeie). Apneea de somn la pacienții cu obezitate severă este extrem de gravă. De asemenea, obezitatea se asociază cu creșterea incidenței steatohepatitei, a bolii de reflux gastroesofagian, a artrozei, a gutei, a durerilor lombare, a infecțiilor cutanate și a depresiei. Hipogonadismul la bărbați și infertilitatea la ambele sexe sunt prevalente la obezi; la femei, se poate asocia cu hiperandrogenismul (sindromul ovarelor polichistice).

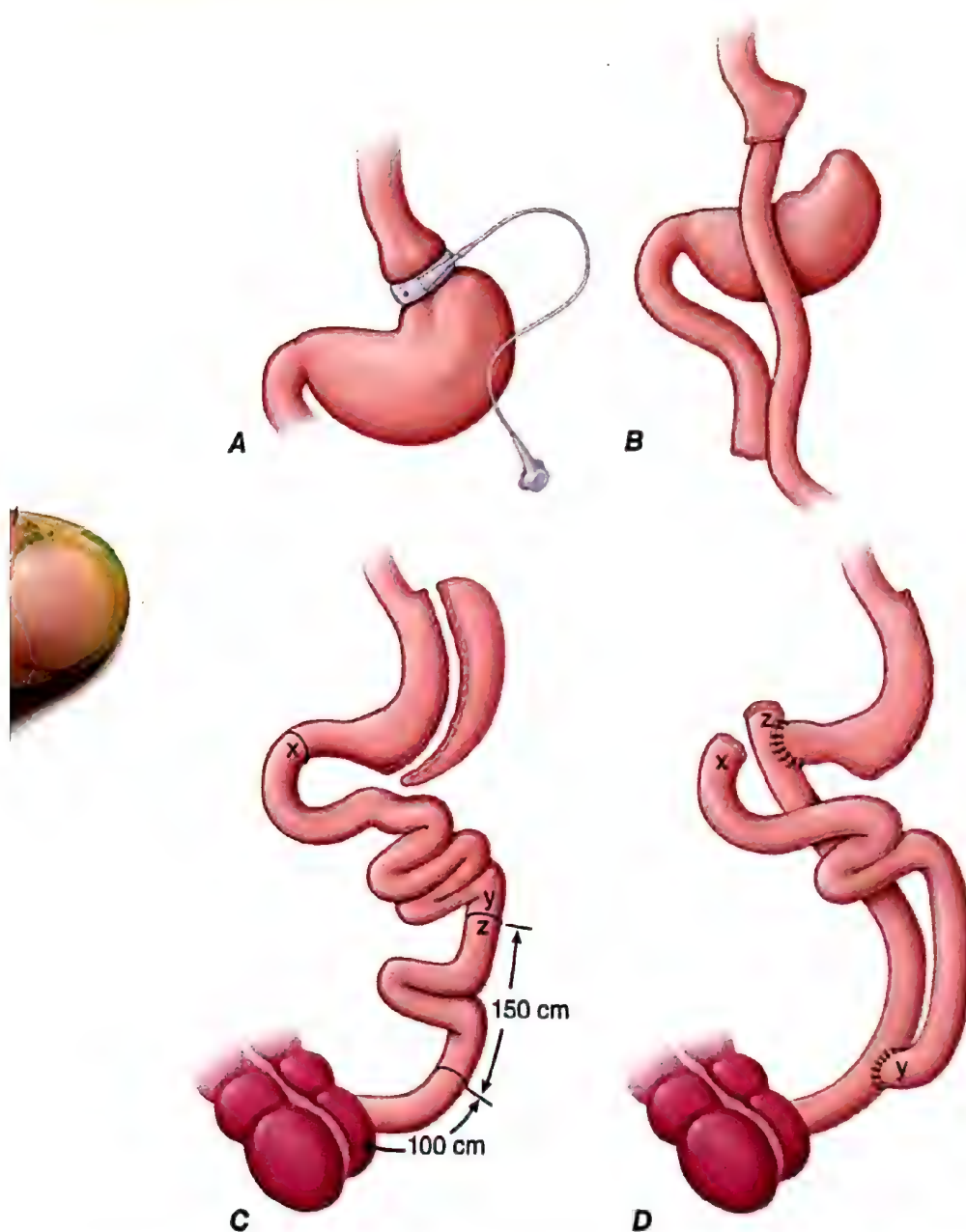
### TRATAMENT

#### Obezitate

Obezitatea este o afecțiune medicală cronică, ce necesită tratament și modificări ale stilului de viață. Tratamentul este important din cauza riscurilor pentru sănătate asociate, dar este îngreunat de un repertoriu limitat de opțiuni terapeutice eficiente. Reîngrășarea după pierderea în greutate este obișnuită în toate formele de tratament. Decizia de cât de agresiv să tratăm pacientul și ce metode să folosim este influențată de IMC și de evaluarea riscului pacientului.

Terapia prin dietă, activitate fizică și comportamentală sunt recomandate tuturor pacienților care au un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ . Modificarea comportamentului include consilierea de grup, ținerea unui jurnal a ceea ce consumă și modificări ale patternului de hrănire. Comportamentele legate de alimentație trebuie monitorizate cu atenție (mese mici și regulate, mic dejun obligatoriu etc.). Un deficit de 7 500 kcal determină o scădere în greutate de aproximativ un kilogram. Așadar, reducând consumul cu 100 kcal/zi, 365 de zile, pierderea în greutate va fi de cinci kilograme; un deficit de 1 000 kcal/zi determină o scădere în greutate de aproximativ un kilogram pe săptămână. Activitatea fizică trebuie crescută până la un minim de 150 de minute de activitate fizică moderată pe săptămână.

Tratamentele farmacologice trebuie luate în considerare pentru pacienții cu un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> sau un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> pentru cei care prezintă și afecțiuni concomitente legate de obezitate. Orlistatul este singurul medicament anorexigen disponibil, aprobat de Food and Drug Administration (FDA) din SUA; alte câteva medicamente au fost retrase de pe piață din cauza efectelor adverse semnificative. Orlistatul, un inhibitor al lipazei intestinale, determină scăderi modeste în greutate (9-10% în 12 luni dacă se asociază cu modificări ale stilului de viață) prin inducerea malabsorbției grăsimilor. Metforminul, exenatidul și liraglutidul determină scăderea în greutate la pacienții cu obezitate și diabet zaharat tip 2, dar nu se recomandă la pacienții nediabetici.



**FIGURA 183-1 Proceduri chirurgicale bariatrice.** Exemple de intervenții chirurgicale folosite pentru manipularea chirurgicală a tractului gastrointestinal. **A.** Bandarea gastrică laparoscopică (LAGB). **B.** Bypass gastric Roux-en-Y. **C.** Deviere biliopancreatică cu switch duodenal. **D.** Deviere biliopancreatică. (După M. L. Kendrick, G. F. Dakin, *Surgical approaches to obesity*. Mayo Clin Proc 815:518, 2006; cu permisiune.)



Chirurgia bariatrică poate fi luată în considerare la pacienții cu obezitate severă ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) sau moderată ( $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), asociată cu alte afecțiuni medicale serioase, cu eșecuri repetate ale abordărilor terapeutice, la greutate eligibilă de peste trei ani, capabili să tolereze intervenția chirurgicală și fără psihopatologie sau dependențe majore. Intervențiile chirurgicale pentru scăderea în greutate sunt: restrictive (limitează cantitatea de alimente pe care stomacul le poate stoca și încetinesc rata golirii acestuia), cum este bandarea gastrică ajustabilă cu silicon, realizată laparoscopic, și restrictiv-malabsorbitive, cum este bypassul gastric Roux-en-Y (Fig. 183-1). În general, aceste proceduri duc la o scădere ponderală medie de 30-35%, scădere care este menținută la aproximativ 40% dintre pacienți la 4 ani. Complicațiile în urma intervenției chirurgicale includ: stenoza gastrică, ulcerele marginale și sindromul dumping. Procedurile cu componentă malabsorbitivă necesită suplimentare pe termen lung cu micronutrimente (fier, foliați, calciu, vitamina B<sub>12</sub> și vitamina D) și se asociază cu risc crescut de hiperplazie de celule insulare pancreatice și hipoglicemie.

Pentru mai multe informații, vezi Flier J. S., Maratos-Flier E.: *Biology of Obesity*, cap. 77, p. 662, și Kushner R. F.: *Evaluation and Management of Obesity*, cap. 78, p. 629, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 184

### Diabetul zaharat

#### ■ ETIOLOGIE ȘI PREVALENȚĂ

Diabetul zaharat (DZ) include un grup de tulburări metabolice caracterizate prin hiperglicemie. DZ este clasificat de obicei pe baza proceselor patologice care duc la hiperglicemie. DZ de tip 1 este caracterizat prin deficit de insulină și tendință de a dezvolta cetoză, în timp ce DZ de tip 2 este un grup eterogen de afecțiuni caracterizate prin grade variate de rezistență la insulină, afectarea secreției de insulină și producere excesivă de glucoză în ficat. Alte tipuri specifice includ: DZ cauzat de anomalii genetice [diabetul de tip adult al tânărului (MODY) și alte boli monogenice rare], boli ale pancreasului endocrin (pancreatită cronică, fibroză chistică, hemocromatoză), endocrinopatie (acromegalie, sindrom Cushing, glucagonom, feocromocitom, hipertiroidism), de medicamente (acid nicotinic, glucocorticoizi, tiazide, inhibitori ai proteazei) și care apare în sarcină (DZ gestațional). Fenotipul acestor tipuri de DZ monogenetice și secundare este asemănător de obicei DZ tip 2; severitatea lor depinde de gradul disfuncției celulelor beta și al rezistenței la insulină. DZ de tip 1 este de obicei cauzat de distrugerea autoimună a celulelor beta pancreatice; este cunoscut și sub denumirea de DZ juvenil deoarece incidența maximă este la copii și adolescenți.

Prevalența DZ este în creștere rapidă; în special, frecvența DZ tip 2 este în creștere în paralel cu epidemia de obezitate (Cap. 183). Între 1985 și 2010,

prevalența globală a DZ a crescut aproape de 10 ori, de la 30 de milioane la 285 milioane de cazuri. În Statele Unite, în 2010 erau aproximativ 26 milioane de diabetici (sau 8,4% din populație), dar o parte semnificativă dintre persoane prezintă DZ nedignosticat.

DZ este asociat cu morbiditate și mortalitate semnificative, fiind a cincea cauză de deces la nivel global.

## ■ DIAGNOSTIC

Criteriile pentru diagnosticul DZ este unul dintre următoarele:

- Concentrația glucozei plasmatice à jeun  $\geq 7,0$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dL)
- Simptome de diabet plus o concentrație a glucozei plasmatice  $\geq 11,1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL)
- Nivelul glucozei plasmatice la 2 ore  $\geq 11,1$  mmol ( $\geq 200$  mg/dL) după ingestia a 75 g de glucoză (testul de toleranță orală la glucoză)
- Hemoglobina  $A_{1c} > 6,5\%$

Aceste criterii trebuie confirmate prin repetarea testelor, cu excepția cazurilor în care este prezentă hiperglicemia. De asemenea, au fost luate în considerare două categorii intermediare:

- Glicemie bazală modificată (impaired fasting glucose, IFG), nivelul plasmatic al glucozei plasmatice à jeun de 5,6-6,9 mmol (100-125 mg/dL);
- Toleranță alterată a glucozei (IGT) – nivelul plasmatic al glucozei 7,8-11,1 mmol/L (140-199 mg/dL) la 2 ore după ingestia a 75 mg de glucoză.

Indivizii cu IFG sau IGT nu au diabet, dar au un risc foarte crescut pentru a dezvolta în viitor DZ tip 2 și boală cardiovasculară.

Se recomandă ca testarea glucozei plasmatice à jeun să se facă o dată la trei ani la persoanele cu vârsta peste 45 de ani, ca și la tinerii supraponderali (indexul de masă corporală  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) cu unul sau mai mulți factori de risc (Tabelul 184-1).

Termenul de sindrom metabolic (cunoscut și ca sindromul de rezistență la insulină sau sindromul X) este utilizat pentru a descrie o serie de tulburări metabolice care includ: rezistența la insulină (cu sau fără diabet zaharat), hipertensiune arterială, dislipidemie, obezitate centrală sau viscerală și disfuncție endotelială, și care se asociază cu boala cardiovasculară cu evoluție accelerată (Cap. 127).

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările comune ale DZ includ: poliuria, polidipsia, creșterea în greutate, fatigabilitate, stare de slăbiciune, vedere încețoșată, infecții superficiale frecvente și vindecare dificilă a plăgilor. În DZ de tip 2, simptomele pot fi mai discrete (de exemplu, fatigabilitate, vindecare dificilă a plăgilor și parestezii). Absența simptomelor este principala cauză a întârzierii diagnosticării DZ tip 2. Anamneza trebuie să fie completă, cu atenție specială acordată greutății, activității fizice, fumatului, consumului de alcool, antecedente familiale de DZ și factori de risc pentru boala cardiovasculară. La pacienții cu DZ diagnosticat, trebuie evaluate tratamentul anterior al DZ, nivelul  $HbA_{1c}$ , rezultatele auto-măsurării glicemiei, frecvența episoadelor hipoglicemice și informațiile pacientului despre boala sa. La examenul fizic, trebuie acordată atenție examinării retinei, tensiunii arteriale în ortostatism, examinării picioarelor (inclusiv evaluarea sensibilității vibratorii și testul cu monofilament), a pulsului periferic și



**TABELUL 184-1 CRITERII DE TESTARE PENTRU PREDIABET ȘI DIABET LA INDIVIZII ASIMPTOMATICI<sup>a</sup>**

**Risk Factors**

- Rude de gradul întâi cu DZ
- Inactivitate fizică
- Rasă/etnie (de exemplu, afro-americieni, americani nativi, asiatici din America, indivizi din America Latină și Insulele Pacificului)
- IFG, IGT sau hemoglobina A<sub>1c</sub> de 5,7-6,4% depistate anterior
- Istoric de diabet gestațional sau nașterea unui copil cu greutate > 4 kg
- Hipertensiune arterială (tensiune arterială ≥ 140/90 mmHg)
- Nivelul HDL-colesterolului ≤ 0,90 mmol/dL (35 mg/dL) și/sau nivelul trigliceridelor ≥ 2,82 mmol/L (250 mg/dL)
- Sindromul ovarelor polichistice sau achansosis nigricans
- Istoric de boală vasculară

<sup>a</sup> Testarea trebuie luată în considerare la toți adulții cu vârsta peste 45 de ani și la cei sub 45 de ani cu IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> și cu unul sau mai mulți dintre acești factori de risc.

**Abrevieri:** IMC, indice de masă corporală; HDL, lipoproteine cu densitate crescută; IFG, glicemie bazală modificată; IGT, toleranță alterată la glucoză.

**Sursă:** adaptat după American Diabetes Association, 2011.

a locurilor de injectare a insulinei. Complicațiile DZ pe care pacientul le poate prezenta sunt: cetoacidoza diabetică (DZ tip 1) și status hiperglicemic hiperosmolar (DZ tip 2) (**Cap. 24**).

Complicațiile cronice ale DZ sunt:

- oftalmologice: retinopatie diabetică proliferativă sau neproliferativă, edem macular, glaucom, cataractă, hiperemia irisului;
- renale: proteinurie, boală renală în stadiu final, acidoză tubulară renală tip IV;
- neurologice: polineuropatie simetrică distală, poliradiculopatie, mononeuropatie, neuropatie autonomă;
- gastrointestinale: gastropareză, diaree, constipație;
- genitourinare: cistopatie, disfuncție erectilă, disfuncții sexuale feminine, candidoză vaginală;
- cardiovasculare: boală coronariană, ICC, boală vasculară periferică, AVC;
- la nivelul extremităților inferioare: deformări (deget în ciocan, în gheară, picior Charcot), ulcerații, amputații;
- dermatologice: infecții (foliculită, furunculoză, celulită), necrobioză, vindecare dificilă a plăgilor, ulcerații, cangrenă;
- dentare: boala periodontală.

## TRATAMENT

## Diabet zaharat

Tratamentul optimal al DZ necesită mai mult decât controlul glicemiei. Îngrijirea completă a diabetului implică de asemenea detectarea și tratarea complicațiilor specifice DZ, ca și modificarea factorilor de risc pentru afecțiunile asociate DZ. Pacienții cu DZ de tip 1 sau de tip 2 trebuie să primească informații și să fie educați în ceea ce privește dieta, exercițiile fizice, îngrijirea pe parcursul bolii și medicamentele care scad glicemia. În general, valoarea țintă a nivelului  $HbA_{1c}$  trebuie să fie  $< 7\%$ , dar trebuie să se țină cont de caracteristicile individuale (vârstă, capacitatea de a introduce un tratament complex și prezența de afecțiuni asociate). Tratamentul intensiv reduce complicațiile pe termen lung, dar se asociază cu episoade hipoglicemice mai frecvente și mai severe. Nivelul țintă al glucozei plasmatice capilare preprandial trebuie să fie  $3,9-7,2$  mmol/L ( $70-130$  mg/dL), iar al glucozei plasmatice postprandial trebuie să fie  $< 10,0$  mmol/L ( $< 180$  mg/dL) la 1-2 ore după o masă.

În general, pacienții cu DZ de tip 1 au nevoie de  $0,5-1,0$  U/kg/zi de insulină divizate în mai multe doze. Trebuie utilizate combinații de preparate de insulină (Tabelul 184-2) cu timp de debut și durată de acțiune diferite. Schemele preferate includ glargin injectabil seara la culcare cu administrare preprandială de lispro, glulizină, sau insulină aspart, sau administrarea s.c. continuă de insulină, utilizând un dispozitiv de administrare. Pramlintida, un analog anilinic injectabil, poate fi utilizat ca tratament adjuvant pentru controlul postprandial al variațiilor glucozei.

Tratamentul DZ tip 2 constă în dietă și exerciții fizice, la care se pot adăuga medicamente antidiabetice orale, insulină sau combinație a acestora. Clasele de antidiabetice orale și schema de administrare sunt listate în Tabelul 184-3. În plus, exenatid și liraglutid, analogi injectabili ai peptidului (asemănători glucagonului (GLP-1, o incretină), pot fi utilizați în combinație cu metformin sau sulfonilureice. Un algoritm de tratament inițial rezonabil propune metforminul datorită eficacității (scădere de  $1-2\%$  a  $HbA_{1c}$ ), efecte secundare cunoscute și costul relativ scăzut (Fig. 184-1). Metforminul are avantajul că favorizează scăderea ușoară în greutate, scăderea nivelurilor insulinice, îmbunătățește ușor profilul lipidic, scade riscul de cancer și nu produce hipoglicemie când este utilizat în monoterapie, deși este contraindicat în insuficiența renală, insuficiența cardiacă congestivă, orice formă de acidoză, hepatopatii sau hipoxie severă și trebuie temporar întrerupt la pacienții grav bolnavi sau la cei cărora trebuie să li se administreze substanțe de contrast pentru examinare imagistică. Tratamentul cu metformin poate fi urmat de adăugarea unui agent oral secundar (secretagog insulinic, inhibitor DPP-IV, tiazolidindionă sau inhibitor de  $\alpha$ -glucozidoză). Se pot utiliza combinații de două medicamente antidiabetice orale cu efecte aditive, adăugând treptat, seara la culcare, insulină sau al treilea antidiabetic oral dacă nu se obține controlul adecvat. Dacă producția de insulină endogenică este insuficientă, pot fi necesare injecții multiple de insulină cu acțiune de lungă și scurtă durată, ca în DZ de tip 1. La diabeticii care au nevoie de  $> 1$  U/kg/zi de insulină cu acțiune lungă, este necesar să se administreze o terapie combinată cu un agent sensibil la insulină cum sunt metforminul și tiazolidindionă. Pacienții cu DZ tip 2 care au nevoie de insulină pot beneficia și de pramlintid.



TABELUL 184-2 PROPRIETĂȚILE PREPARATELOR DE INSULINĂ

Preparat	Debut, h	Timp de acțiune	
		Acțiune maximă, h	Durata efectivă, h
Cu durată scurtă de acțiune			
Aspart	< 0,25	0,5-1,5	3-4
Glulizină	< 0,25	0,5-1,5	3-4
Lispro	< 0,25	0,5-1,5	3-4
Regular	0,5-1,0	2-3	4-6
Cu durată lungă de acțiune			
Detemir	1-4	— <sup>a</sup>	Până la 24 de ore
Glargin	1-4	— <sup>a</sup>	Până la 24 de ore
NPH	1-4	6-10	10-16
Combinații de insulină			
75/25-75% protamină lispro, 25% lispro	< 0,25	1-5 h	Până la 10-16
70/30-70% protamină aspart, 30% aspart	< 0,25	1-5 h	Până la 10-16
50/50-50% protamină lispro, 50% lispro	< 0,25	1-5 h	Până la 10-16
70/30-70% NPH, 30% regular	0,5-1	Dual <sup>b</sup>	10-16

<sup>a</sup> Glargine și detemir au activitate de vârf minimă.

<sup>b</sup> Dual: două vârfuri – unul la 2-3 ore și al doilea, câteva ore mai târziu.

Sursă: adaptat după J. S. Skyler: *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association.

Morbiditatea și mortalitatea complicațiilor diabetului zaharat pot fi mult reduse prin proceduri de urmărire oportune și consistente (Tabelul 184-4). Pentru nefropatie, trebuie efectuată de rutină analiza urinei ca test screening inițial. Dacă sunt prezente proteine, acestea trebuie dozate în urina pe 24 de ore. Dacă sumarul de urină este negativ pentru proteine, se efectuează un test pentru microalbuminurie (prezentă dacă creatinina este 30-300  $\mu\text{g}/\text{mg}$  la 2-3 teste într-o perioadă de 3-6 luni). Se efectuează un ECG de repaus la pacienții adulți, iar la cei cu factor de risc se fac teste suplimentare. Scopurile terapeutice ale prevenirii complicațiilor DZ includ: tratamentul proteinuriei cu inhibitori ECA sau blocante ale receptorilor angiotensinei, controlul tensiunii arteriale (< 130/80 mmHg dacă nu este prezentă proteinuria, < 125/75 dacă există proteinurie) și tratamentul dislipidemiei [LDL < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL), HDL > 1,1 mmol/L (> 40 mg/dL) la bărbați și > 1,38 mmol/L (> 50 mg/dL) la femei, trigliceride < 1,7 mmol/L (< 150 mg/dL)]. În plus, orice pacient diabetic cu vârsta > 40 de ani trebuie să ia o statină, indiferent de

TABELUL 184-3 MEDICAMENTELE ANTIDIABETICE ORALE

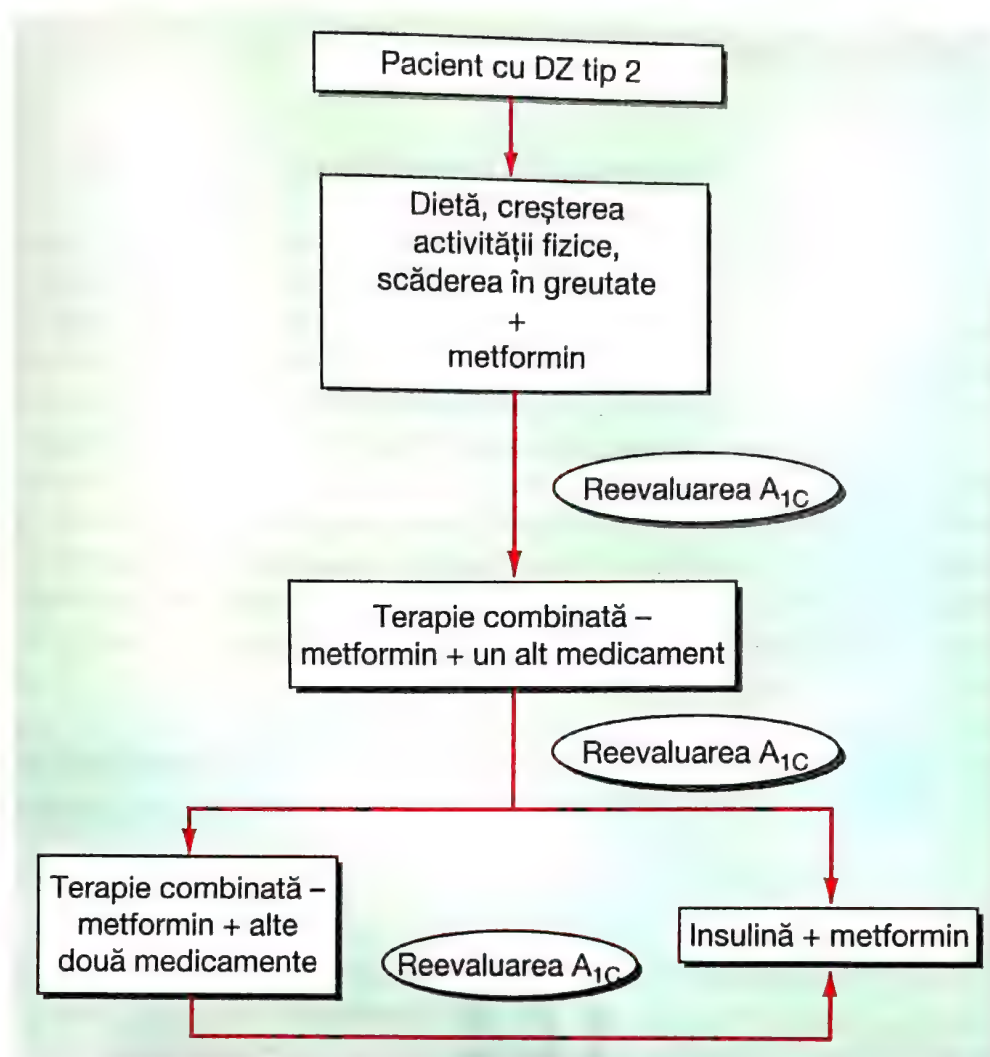
Medicament	Doza zilnică, mg	Doze/zi	Contraindicații
Biguanide			Creatinină > 133 $\mu\text{mol/dL}$ (1,5 mg/dL) (bărbați); > 124 $\mu\text{mol/dL}$ (1,4 mg/dL) (femei); ICC, hepatopatie
Metformin	500-2500	1-3	
Sulfonilureice			Boală renală/hepatică
Glimepirid	1-8	1	
Glipizid	2,5-40	1-2	
Glipizid (eliberare ext)	5-10	1	
Gliburid	1,25-20	1-2	
Gliburid (micro-nizat)	0,75-12	1-2	
Secretagog non-sulfonilureice			Boală renală/hepatică
Repaglinid	0,5-16	1,4	
Nateglinid	180-360	1-3	
Inhibitori de $\alpha$ -glucozidază			Boală inflamatorie intestinală, hepatopatie sau creatinină > 17 $\mu\text{mol/dL}$ (2,0 mg/dL)
Acarbază	25-300	1-3	
Miglitol	25-300	1-3	
Tiazolidindion			Hepatopatie, ICC
Pioglitazonă	15-45	1	
Inhibitori DPP-IV			Se scade doza în caz de insuficiență renală
Sitagliptin	100	1	
Saxagliptin	2,5-5	1	
Linagliptin	5	1	
Vildagliptin	50-100	1	

nivelul LDL-colesterolului, iar la diabeticii care prezintă afectare vasculară, nivelul țintă al LDL-colesterolului trebuie să fie < 1,8 mmol/L (70 mg/dL).

#### MANAGEMENTUL PACIENTULUI SPITALIZAT

Scopurile tratamentului pacientului spitalizat sunt un nivel al glicemiei cât mai aproape de normal, evitarea hipoglicemiei și revenirea la tratamentul pe care pacientul îl urma în ambulator. Pacientul care prezintă DZ de tip 1 și care va suferi o intervenție chirurgicală sub anestezie generală sau care





**FIGURA 184-1** Managementul glicemic al DZ tip 2. Medicamentele care se pot combina cu metforminul includ: secretagog insulenic, tiazolidindionă, inhibitori de  $\alpha$ -glucozidază, inhibitori DPP-IV și agoniști ai receptorilor GLP-1. A<sub>1c</sub>, hemoglobină A<sub>1c</sub>.

**TABELUL 184-4** RECOMANDĂRI PENTRU ÎNGRIJIRILE MEDICALE ACORDATE PACIENȚILOR CU DZ

- Automonitorizarea glicemiei (frecvență individualizată)
- Testarea A<sub>1c</sub> (de 2-4 ori pe an)
- Educația pacientului în ceea ce privește tratamentul diabetului zaharat (anual)
- Terapie nutrițională și educare (anual)
- Examinare oftalmologică (anual)
- Examinarea picioarelor (de 1-2 ori pe an, efectuată de un medic; zilnic, de către pacient)
- Screening pentru nefropatia diabetică (anual; vezi Fig. 344-11)
- Măsurarea tensiunii arteriale
- Profil lipidic și creatinină serică (RFG estimată) (anual)
- Vaccinare antigripală/antipneumococică
- Se ia în considerare terapia antitrombotică (vezi textul)

Abrevieri: A<sub>1c</sub>, hemoglobină A<sub>1c</sub>.

are o afecțiune gravă trebuie să primească insulină continuă administrată fie i.v. în perfuzie, fie s.c. o doză scăzută de insulină cu acțiune lungă. Insulina cu acțiune scurtă administrată singură este insuficientă pentru a preveni debutul cetoacidozei diabetice. Medicamentele hipoglicemiante orale trebuie întrerupte în timpul spitalizării la pacientul cu DZ de tip 2.

La pacienții diabetici la care nu se poate administra nimic pe cale orală, se utilizează perfuzia cu insulină regular (0,05-0,15 U/kg/oră) sau doză scăzută (cu 30-50%) de insulină cu acțiune lungă și insulină cu durată scurtă de acțiune (reduc cu 30-50%) în soluție de dextroză 5%. La pacienții cu DZ tip 2 care pot mânca se administrează s.c. insulină cu acțiune lungă și cu acțiune scurtă. Ținta glicemiei în cazul pacienților diabetici spitalizați trebuie să fie: preprandial <7,8 mmol/L (< 140 ng/dL) și postprandial < 10 mmol/L (< 180 ng/dL). În cazul pacienților cu afecțiuni grave, este recomandat un nivel al glicemiei de 7,8-10,0 mmol/L (140-180 ng/dL); cei care vor fi examinați imagistic cu substanță de contrast trebuie să fie bine hidratați înainte și după procedură, iar creatinina serică trebuie dozată după efectuarea examenului.

Pentru mai multe informații, vezi Powers A. C.: Diabetes Mellitus, cap. 344, p. 2968, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 185

### Afecțiuni ale aparatului reproducător masculin

Testiculele produc spermă și testosteron. Producția inadecvată de spermă poate apărea izolată sau în deficitul de androgeni, care afectează secundar spermatogeneza.

#### ■ DEFICITUL DE HORMONI ANDROGENI

##### Etiologie

Deficitul de androgeni poate fi cauzat fie de insuficiența testiculară (hipogonadism primar), fie de un defect hipotalamo-hipofizar (hipogonadism secundar).

Hipogonadismul primar este caracterizat printr-un nivel scăzut al testosteronului și crescut al gonadotropinelor [hormonul luteinizant (LH) și hormonul de stimulare foliculară (FSH)]. Sindromul Klinefelter este cauza cea mai frecventă (aproximativ 1 caz la 1000 de nou-născuți de sex feminin), fiind produs de prezența de extracromozomi X (unul sau mai mulți), cariotipul fiind de obicei 47, XXY. Alte cauze genetice de dezvoltare testiculară, biosinteză sau acțiune a androgenilor sunt mult mai rare. Insuficiența testiculară primară dobândită este cauzată de obicei de orhita virală, dar și de traumatisme, torsiune testiculară, criptorhidism, radiații sau boli sistemice (amiloidoză, boala Hodgkin, siclemie



sau boli granulomatoase). Insuficiența testiculară poate apărea ca parte a sindromului de insuficiență poliglandulară autoimună. Alte cauze pot fi: malnutriția, SIDA, insuficiența renală, ciroza hepatică, distrofia miotonică, paraplegia și substanțe toxice (de exemplu, alcool, marihuană, heroină, metadonă, plumb, agenți antineoplazici și chimioterapici). Sinteza de testosteron poate fi blocată de ketoconazol, iar acțiunea lui poate fi blocată la nivelul receptorilor pentru androgen de spironolactonă sau cimetidină.

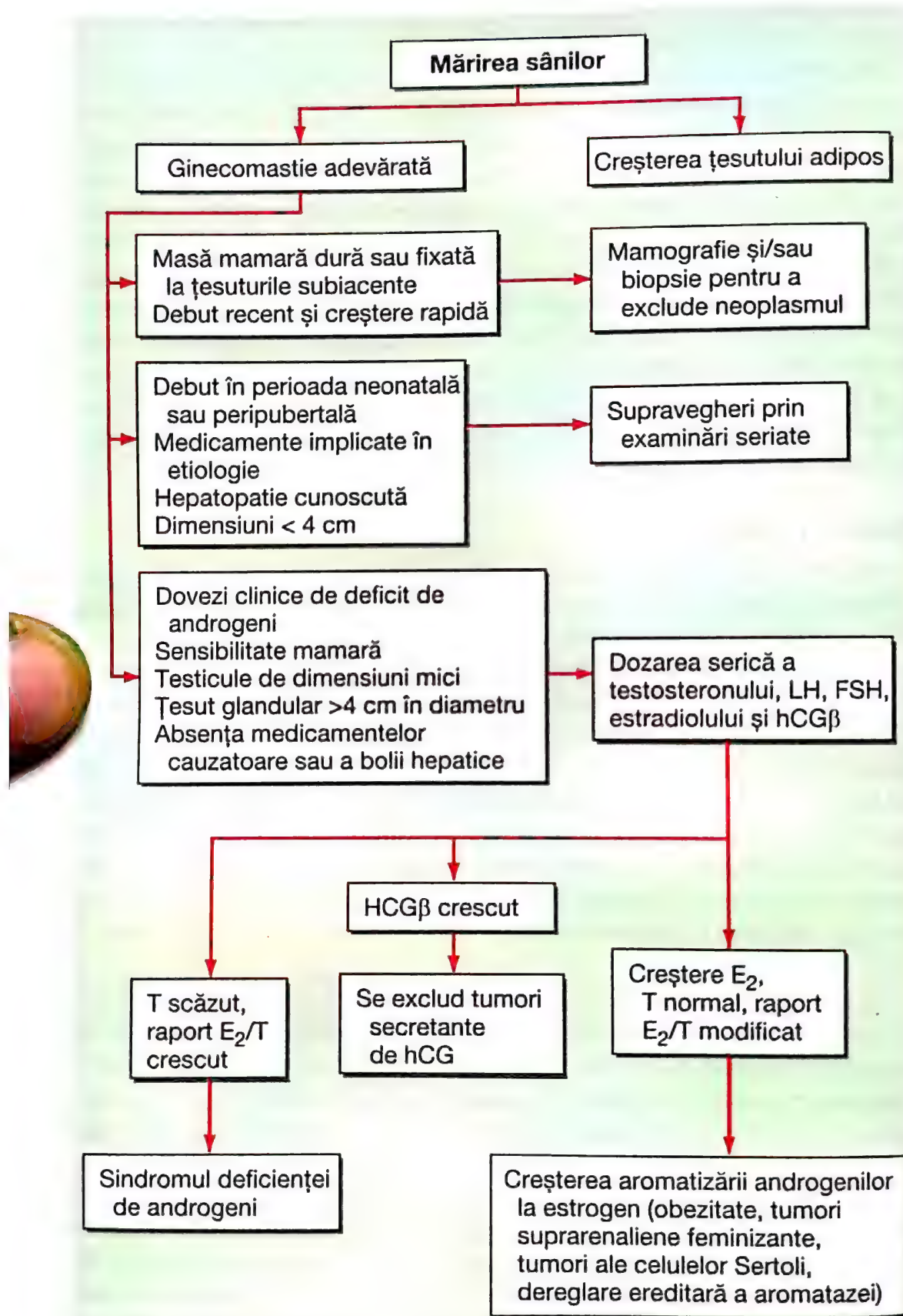
Hipogonadismul secundar se caracterizează prin niveluri scăzute de testosteron și gonadotropine (hipogonadism hipogonadotropic). Sindromul Kallmann este cauzat de subdezvoltarea neuronilor care secretă hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH) și se caracterizează prin deficit de GnRH, niveluri scăzute ale LH și FSH, și anosmie. În unele forme de deficit de GnRH sau deficit de gonadotropine nu apare anosmia. Cauzele dobândite ale gonadismului hipogonadotropic sunt: bolile grave, stresul excesiv, obezitatea, sindromul Cushing, marihuana, opioidele, hemocromatoza și hiperprolactinemia (determinată de adenomul hipofizar sau de medicamente (fenotiazine)]. Distrugerea țesutului hipofizar de tumori, infecții, traumatisme sau metastaze determină hipogonadism hipofizar (vezi [Cap. 179](#)). Îmbătrânirea normală se asociază cu declinul progresiv al producției de testosteron, determinat de inhibarea întregii axe hipotalamo-hipofizo-testiculare.

### Manifestări clinice

Anamneza trebuie să se concentreze pe stadiile dezvoltării (pubertate, puseurile de creștere) și pe evenimentele androgene dependente cum ar fi erecții matinale, frecvența și intensitatea gândurilor de natură sexuală și frecvența masturbării sau a actelor sexuale. Examinarea fizică urmărește: caracterele sexuale secundare (creșterea părului pe față, în axile, pe piept și în regiunea pubiană); ginecomastia, volumul testiculelor, prostata, înălțimea și proporțiile corpului. Aspectul eunucoidal este caracterizat prin deschiderea brațelor mai mare de 2 cm față de înălțime și arată că deficitul de androgeni s-a produs anterior fuziunii epifizare. Dimensiunile normale ale testiculelor variază între 3,5-5,5 cm lungime, dimensiuni ce corespund unui volum de 12-25 mL. Prin palparea venelor testiculare cu pacientul în ortostatism, se poate decela prezența unui varicocel. Pacienții cu sindrom Klinefelter au testicule de mici dimensiuni (1-2 mL), cu consistență fermă.

Un nivel al testosteronului, măsurat dimineața,  $< 10,4$  mmol/L ( $< 300$  ng/dL) în asociere cu simptome caracteristice sugerează un deficit de testosteron. Un nivel  $> 12,1$  mmol/L ( $> 350$  ng/dL) arată că diagnosticul de deficit androgenic este puțin probabil. La bărbații cu un nivel al testosteronului între 6,9 și 12,1 mmol/L (200-300 ng/dL), trebuie repetată dozarea testosteronului total și trebuie dozat testosteronul liber printr-o metodă fiabilă. În cazul bărbaților vârstnici și la cei cu alte stări clinice asociate cu alterarea nivelului globulinei care leagă hormonii sexuali, dozarea directă a testosteronului liber prin dializă de echilibru poate fi utilă pentru descoperirea deficitului de testosteron. Dacă deficitul de androgeni a fost confirmat prin concentrațiile scăzute de testosteron, trebuie măsurat nivelul LH-ului pentru a determina dacă pacientul are hipogonadism primar (LH crescut) sau secundar (LH scăzut sau inadecvat normal). La bărbații cu hipogonadism primar de cauză necunoscută, trebuie efectuat cariotipul pentru a exclude sindromul Klinefelter; la bărbații cu hipogonadism

secundar, trebuie măsurat nivelul prolactinei și se efectuează un RMN al regiunii hipotalamo-hipofizare. Ginecomastia în absența deficitului androgenic trebuie evaluată suplimentar (Fig. 185-1).



**FIGURA 185-1** Evaluarea ginecomastiei. T, testosteron; LH, hormon luteinizant; FSH, hormon stimulator al foliculinei; hCGβ, gonadotropină β corionică umană, E<sub>2</sub>, 17β-estradiol.



**TRATAMENT****Deficitul de androgeni**

Obiectivul terapiei androgenice la bărbații hipogonadici este de a restabili caracterele sexuale secundare masculine (barba, pilozitatea corporală, organele genitale externe), comportamentul sexual masculin și dezvoltarea somatică masculină (hemoglobină, masă musculară), dar nu și fertilitatea. Administrarea de testosteron în doze crescute gradual este recomandată în hipogonadismul care apare înainte de pubertate. Nivelul normal de testosteron poate fi obținut prin aplicarea zilnică de plasturi cu testosteron (5-10 mg/zi) sau Legel (50-100 mg/zi), administrarea parenterală a unui ester al testosteronului cu acțiune de lungă durată (de exemplu, 100-200 mg de testosteron enantat la intervale de 1-3 săptămâni sau administrarea orală de tablete de testosteron (30 mg/zi). Hematocritul trebuie măsurat la inițierea terapiei cu testosteron, iar doza trebuie redusă dacă acesta este > 54%. Contraindicațiile tratamentului de substituție androgenică sunt: cancerul de prostată, simptome severe de obstrucție de tract urinar inferior, hematocrit inițial > 50%, apnee de somn gravă și insuficiență cardiacă congestivă clasa IV. Tratamentul gonadotropinic pentru hipogonadismul secundar ar trebui utilizat pentru inducerea fertilității.

**■ INFERTILITATEA MASCULINĂ****Etiologie**

Infertilitatea masculină reprezintă 25% dintre cazurile de cupluri infertile (cupluri care nu pot concepe un copil după un an de activitate sexuală). Cauzele cunoscute ale infertilității masculine sunt: hipogonadismul primar (30-40%), afectarea transportului spermatozoizilor (10-20%) și hipogonadismul secundar; etiologia este necunoscută la aproximativ 50% dintre bărbații cu suspiciune de infertilitate (Vezi Fig. 186-3). Afectarea spermatogenezei apare în deficitul de testosteron, dar poate fi prezentă și în absența acestuia. Microdelețiile și substituții ale cromozomului Y, orhita virală, tuberculoza, bolile cu transmitere sexuală, radiațiile, agenții chimoterapeutici și toxinele din mediu au fost asociate cu afectarea izolată a spermatogenezei. Obstrucția ejaculatorie poate fi o cauză congenitală (fibroză chistică, expunerea in utero la dietilstilbestrol sau idiopatică) sau dobândită (vasectomie, ligatura accidentală a vaselor deferente sau obstrucția epididimului) a infertilității la bărbați. Abuzul de androgeni la sportivi de sex masculin poate determina atrofie testiculară și număr redus de spermatozoizi.

**Manifestări clinice**

Manifestările clinice ale hipogonadismului pot să fie prezente sau absente. Dimensiunile și consistența testiculelor pot fi anormale, iar la palpare se poate descoperi un varicocel. Când tubii seminiferi sunt afectați înainte de pubertate, testiculele sunt mici (de obicei < 12 mL) și dure, în timp ce în afectarea post-pubertară, testiculele sunt moi (capsula odată dilatată nu mai revine la dimensiunile anterioare). Testul diagnostic de elecție este analiza spermei. Numărul de spermatozoizi < 13 milioane/mL, motilitate < 32% și morfologie normală < 9% se asociază cu subfertilitatea. Nivelul testosteronului trebuie măsurat dacă

numărul de spermatozoizi este scăzut la examinări repetate sau dacă există semne clinice de hipogonadism.

## TRATAMENT Infertilitatea masculină

Bărbații cu hipogonadism primar răspund doar ocazional la terapia de substituție androgenică, dacă există o afectare minimă a tubilor seminiferi, în timp ce pacienții cu hipogonadism secundar necesită tratament gonadotropinic pentru a redeveni fertili. Fertilitatea se reinstalează la aproximativ 50% la pacienții cu varicocel tratați chirurgical. Fertilizarea in vitro este o opțiune pentru bărbații cu defecte calitative, ușoare până la moderate, ale spermatozoizilor; injectarea intracitoplasmatică de spermatozoizi (ICSI) este eficientă în cazul bărbaților cu defecte calitative grave ale spermatozoizilor.

## ■ DISFUNCTIA ERECTILĂ

### Etiologie

Disfuncția erectilă (DE) reprezintă incapacitatea de a obține erecție, ejaculare sau ambele. Afectează 10-25% dintre bărbații de vârstă medie și vârstnici. DE este produsă prin trei mecanisme: (1) incapacitate de inițiere (psihogenă, endocrină sau neurogenă), (2) incapacitate de umplere (arteriogenă) sau (3) incapacitate de a depozita un volum de sânge adecvat în rețeaua lacunară (disfuncție venoocluzivă). La > 80% dintre bărbații vârstnici, cauzele sunt: diabetul zaharat, ateroscleroza și reacții secundare ale unor medicamente. Cauza organică cea mai frecventă a DE este vasculară; 35-75% dintre bărbații diabetici au DE din cauza unei combinații de complicații vasculare și neurologice. Cauzele psihogene ale DE sunt: anxietatea, depresia, relații conflictuale, inhibiție sexuală, istoric de abuz sexual în copilărie și teama de sarcină sau de boli cu transmitere sexuală. Dintre medicamentele antihipertensive, diureticele tiazidice și beta-blocantele sunt cel mai frecvent implicate în apariția DE. Estrogenii, agonistii și antagoniștii GnRH, antagoniștii  $H_2$  și spironolactona inhibă secreția de gonadotropine sau blochează acțiunea androgenilor. Antidepresivele și antipsihoticele triciclice și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei – sunt asociați cu tulburări ale erecției, ejaculării, orgasmice și ale dorinței sexuale. Drogurile recreative, de exemplu, etanolul, cocaina și marijuana, pot cauza DE. De asemenea, orice boală care implică măduva sacrală, nervii senzitivi sau fibrele autonome care inervează penisul pot duce la DE.

### Manifestări clinice

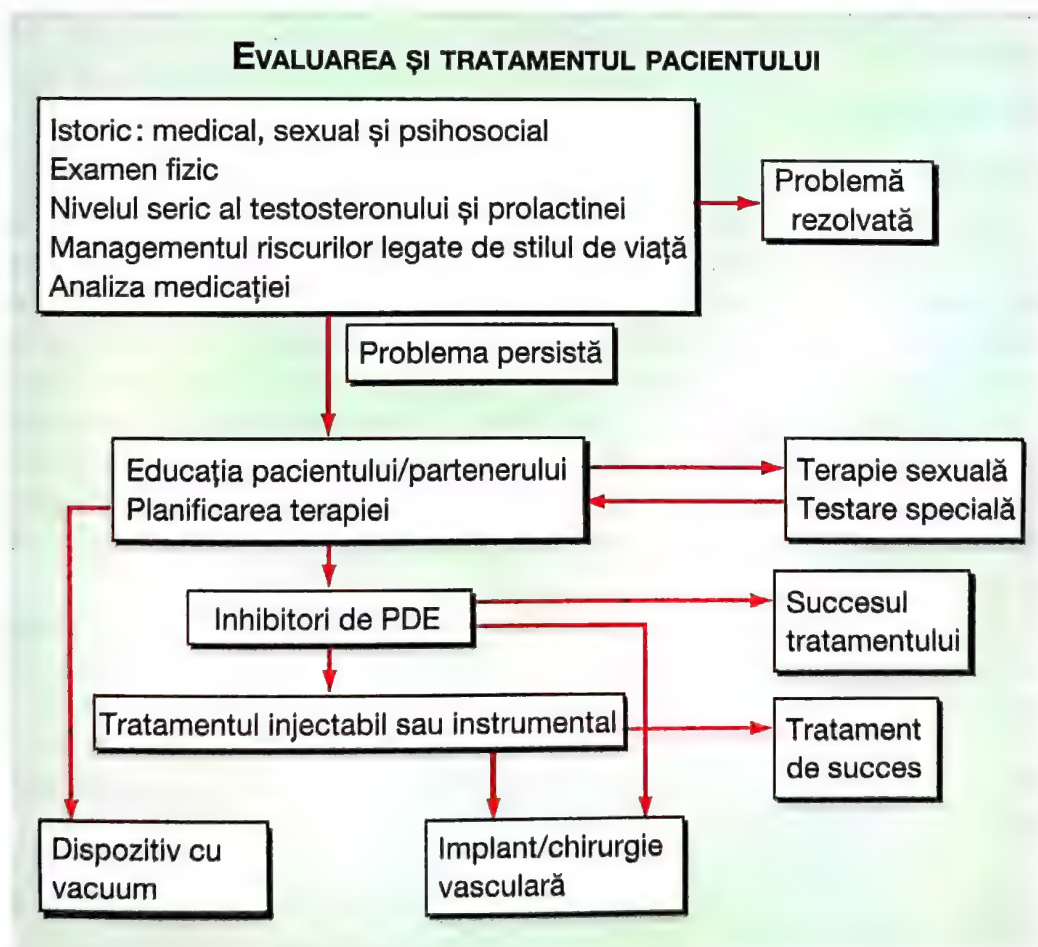
Bărbații cu disfuncție sexuală pot acuza pierderea libidoului, incapacitatea de a iniția sau menține erecția, insuficiență ejaculatorie, ejaculare prematură sau incapacitatea de a obține orgasm, dar se simt jenați să vorbească despre aceste subiecte dacă nu sunt chestionați special de către medic. Întrebările inițiale trebuie să se concentreze pe debutul simptomelor, prezența și durata erecțiilor parțiale, progresia DE și ejaculare. Istoricul psihosocial, libidoul, probleme legate de relația cu partenera de viață, orientarea și practicile sexuale trebuie să facă parte din evaluarea clinică. Istoricul erecțiilor nocturne sau matinale este util pentru diferențierea DE de cauză fiziologică de DE de cauză psihogenă. Trebuie identificați factorii de risc relevanți (de exemplu, diabetul



zaharat, boala coronariană, tulburări lipidice, hipertensiune arterială, boală vasculară periferică, fumatul, consumul de alcool, afecțiuni endocrine și neurologice. Trebuie explorat istoricul chirurgical al pacientului, acordându-se atenție intervențiilor chirurgicale pe colon, vezică urinară, prostată sau proceduri vasculare. Evaluarea trebuie să includă un examen fizic general și genital detaliat. Trebuie observate anomaliiile penisului (boala Peyronie), dimensiunile testiculelor și ginecomastia. Se palpează pulsările periferice și se auscultă suflurile vasculare. Examenul neurologic trebuie să evalueze tonusul sfincterului anal, sensibilității perineale și reflexul bulbocavernos; se dozează testosteronul și prolactina serică. Uneori, se pot efectua arteriografie peniană, electromiografie sau ecografie Doppler peniană.

### TRATAMENT Disfuncția erectilă

Abordarea evaluării și tratamentului DE este redată în Fig. 185-2. Se corectează boala subiacentă sau se întrerupe tratamentul cu medicamentul implicat. Inhibitorii de 5-fosfodiesterază (sildenafil, tadalafil și vardenafil) îmbunătățesc erecția după stimulare sexuală cu debut la aproximativ 60-120 de minute; sunt contraindicați la pacienții care urmează tratament cu nitrați și trebuie evitați la cei cu insuficiență cardiacă congestivă. Dispozitivele cu



**FIGURA 185-2** Algoritm pentru evaluarea și managementul pacientului DE. PDE, fosfodiesterază.

vacuum sau injecțiile cu alprostadil în uretră sau în corpul cavernos pot fi utile. La pacienții cu DE refractară, se poate încerca inserția unei pro-teze peniene.

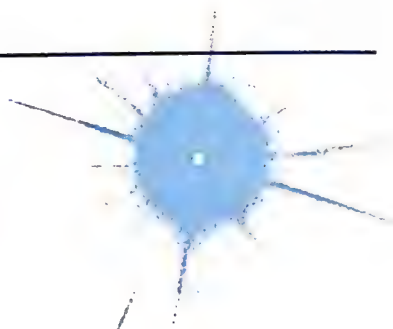


Pentru mai multe informații, vezi Bhasin S., Jameson J.L.: Disorders of the Testes and Male Reproductive system, cap. 346, p. 3010; Hall J. E.: The Female Reproduction System, Infertility and Contraception, cap. 347, p. 3028 și McVary K. T.: Sexual Dysfunction, cap. 48, p. 374, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 186

### Afecțiuni ale sistemului reproducător feminin



Hormonii hipofizari, hormonul luteinizant (LH) și hormonul de stimulare foliculară (FSH) stimulează dezvoltarea foliculară ovariană și determină ovulația în aproximativ a 14-a zi a unui ciclu menstrual de 28 de zile.

#### ■ AMENOREEA

##### Etiologie

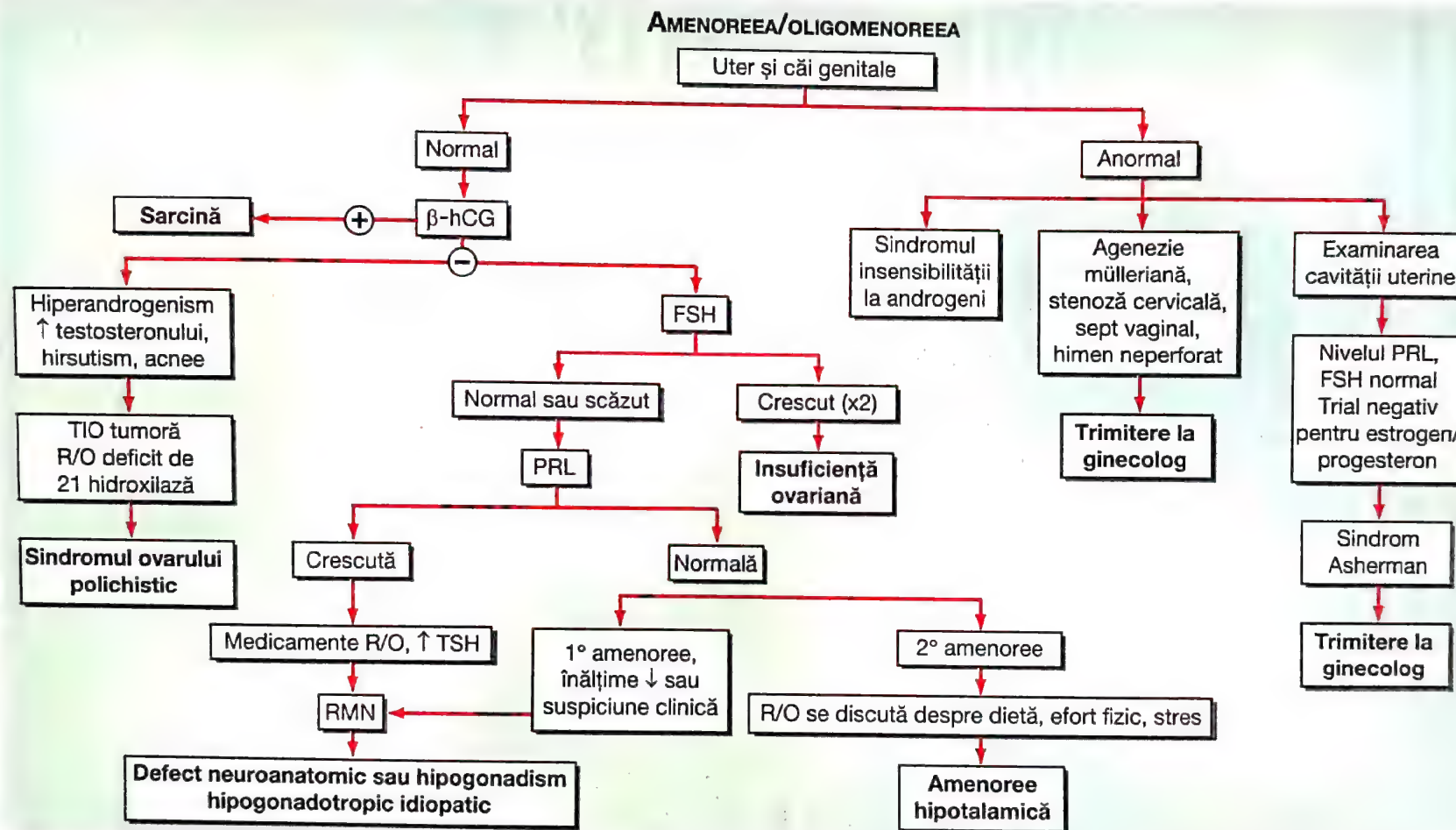
Amenoreea este definită ca absența menstruațiilor. Se clasifică în: primară, dacă menarha nu a apărut până la vârsta de 15 ani în absența unui tratament hormonal, sau secundară, dacă menstruația este absentă > 3 luni la o femeie cu menstruații periodice anterioare. Sarcina trebuie exclusă la femeile de vârstă reproductivă care prezintă amenoree, chiar dacă anamneza și examenul fizic nu sunt sugestive. Oligomenoreea este definită ca prelungirea ciclului menstrual > 35 de zile sau ca < 10 menstruații pe an. Atât frecvența, cât și cantitatea sângerei sunt neregulate în amenoree. Dacă au fost excluse defectele anatomice uterine sau diateza hemoragică, sângerarea extrem de neregulată sau frecventă se numește sângerare uterină disfuncțională.

Cauzele amenoreei primare și secundare se suprapun și, în general, este mai util să se clasifice afecțiunile funcției menstruale în afecțiuni ale uterului sau ale căii de scurgere a fluxului menstrual și tulburări de ovulație (Fig. 186-1).

Defectele anatomice ale tractului genital care pot împiedica sângerarea menstruală includ: absența vaginului sau a uterului, himen neperforat, sept vaginal transvers și stenoza cervicală.

Femeile care prezintă amenoree și niveluri scăzute ale LH și FSH au hipogonadism hipogonadotrop cauzat fie de o afecțiune hipotalamică, fie de o boală a hipofizei. Cauzele hipotalamice includ: hipogonadismul hipogonadotrop idiopatic congenital, leziuni ale hipotalamusului (craniofaringiom și alte tumori, tuberculoză, sarcoidoză, tumori metastatice), traumatisme sau iradiere





**FIGURA 186-1** Algoritm pentru evaluarea amenoreei.  $\beta$ -hCG, gonadotropină corionică umană; FSH, hormonul de stimulare foliculară; PRL, prolactină; TSH, hormon de stimulare tiroidiană.

la nivelul hipotalamusului, exerciții fizice intense, tulburări de alimentație, stres și boli debilitante cronice (boală renală, neoplasme, malabsorbție. Cea mai frecventă formă de amenoree hipotalamică este funcțională, deficit reversibil de GnRH din cauza stresului psihologic sau fizic, incluzând exerciții fizice intense și anorexia nervoasă. Afecțiunile hipofizei includ defecte de dezvoltare (rar), adenome hipofizare, granulome, hipopituitarism postiradiere și sindromul Sheehan. Amenoreea se produce prin două mecanisme: interacțiunea directă cu producerea gonadotropinei sau inhibiția secreției de GnRH prin producerea în exces de prolactină (Cap. 179).

Femeile cu amenoree și nivel crescut de FSH au insuficiență ovariană, care poate fi cauzată de: sindromul Turner, disgenezia gonadală pură, insuficiență ovariană prematură, chimio- sau radioterapia pentru cancer. Diagnosticul insuficienței ovariene premature se impune la femeile la care amenoreea s-a instalat înaintea vârstei de 40 de ani.

Sindromul ovarelor polichistice (SOPC) se caracterizează prin prezența hiperandrogenismului clinic sau biochimic (hirsutism, acnee, căderea părului de tip masculin) asociat cu amenoree sau oligomenoree; adesea, sunt prezente sindromul metabolic și infertilitatea; aceste manifestări sunt agravate de asocierea obezității. Alte afecțiuni cu manifestări similare sunt: tumoră suprarenaliană sau ovariană hipersecretantă de androgeni și hiperplazia suprarenaliană congenitală cu debut la adult. Hipertiroidismul se poate asocia cu oligo- sau amenoreea, iar hipotiroidismul se asociază de obicei cu metroragia.

### Diagnostic

Evaluarea inițială presupune un examen fizic minuțios, care include evaluarea hiperandrogenismului, nivelurile serice și urinare ale gonadotropinei corionice umane (hCG) și nivelul seric al FSH (Fig. 186-1). Defectele anatomice sunt diagnosticate prin examen fizic, uneori fiind necesar histerosalpingografia sau examinarea vizuală directă prin histeroscopie. Când se suspectează disgenezia gonadală trebuie făcut cariotipul. Diagnosticul de SOPC se bazează pe consistența anovulației cronice și a excesului de androgeni, după eliminarea altor etiologii pentru aceste manifestări. Evaluarea funcției hipofizei și a hiperprolactinemiei este descrisă în Cap. 179. În absența unei etiologii cunoscute a hipogonadismului hipogonadotrop se efectuează un RMN al zonei hipotalamo-hipofizare dacă nivelul gonadotropinelor este scăzut sau normal inadecvat.

### TRATAMENT

#### Amenoreea

Afecțiunile căilor genitale se tratează chirurgical. Scăderea producției de estrogen, cauzată fie de insuficiența ovariană, fie de o boală hipotalamică/hipofizară trebuie tratată ciclic cu estrogeni fie sub formă de anticoncepționale orale, fie de estrogeni conjugați (0,625-1,25 mg/zi, p.o.) și medroxiprogesteron acetat (2,5 mg/zi p.o. sau 5-10 mg în cursul ultimelor 5 zile ale tratamentului lunar cu estrogeni). Tratamentul SOPC este medicamentos pentru a induce supresia periodică a menstruațiilor (medroxiprogesteron acetat 5-10 mg sau progesteron 200 mg/zi, 10-14 zile pe lună, sau contraceptive orale) și scăderea în greutate ca și tratarea hirsutismului și, dacă



se dorește, inducerea ovulației (vezi în continuare). Femeile cu SOPC pot fi tratate cu medicamente care ameliorează rezistența la insulină (de exemplu, metforminul) și trebuie evaluate pentru diabet zaharat.

## ■ DUREREA PELVINĂ

### Etiologie

Durerea pelvină se poate asocia cu cicluri menstruale normale sau anormale, își are originea în pelvis sau poate fi reflexă din alte regiuni. Un grad înalt de suspiciune ridică afecțiunile extrapelvine care determină durere pelvină, cum ar fi apendicita, diverticulita, colicistita, obstrucția intestinală și infecțiile de tract urinar. O anamneză amănunțită incluzând tipul, localizarea, iradierea și informații referitoare la severitatea durerii poate fi utilă pentru identificarea cauzei durerii acute. Trebuie menționată asocierea cu sângerarea vaginală, activitatea sexuală, defecația, diureza, mișcarea sau mesele. Identificarea tipului de durere (acută sau cronică, constantă sau spastică, ciclică sau neciclică) orientează investigațiile ulterioare (Tabelul 186-1).

### Durerea pelvină acută

Boala inflamatorie acută pelvină se caracterizează de obicei prin durere bilaterală în abdomenul inferior. Durerea unilaterală sugerează patologie anexială (rupere, sângerare sau torsiunea unui chist ovarian, sau, mai rar, neoplasm ovarian al trompelor uterine sau al zonei paraovariene. Sarcina ectopică se caracterizează prin dureri în flancul drept sau stâng, sângerare vaginală și tulburări ale ciclului menstrual, cu semne clinice care apar la 6-8 săptămâni după ultima menstruație normală. Pot fi prezente febră și semne ortostatice. Patologia uterină include: endometrită și leiomioamele degenerative.

**TABELUL 186-1 CAUZELE DURERII PELVINE**

	Acută	Cronică
Durere pelvină ciclică		Simptome premenstruale Mittelschmerz Dismenoree Endometrioza
Durere pelvină neciclică	Boală inflamatorie pelvină Chist ovarian rupt sau hemoragic, sau torsiune ovariană Sarcină ectopică Endometrioza Endometrit Creștere acută sau degenerare a unui miom uterin	Sindromul congestiei pelvine Aderențe uterine sau retroversie uterină Cancer pelvin Vulvodimie Istoric de abuz sexual

### Durere pelvină cronică

Multe femei prezintă un disconfort în abdomenul inferior în timpul ovulației (mittelschmerz), caracterizat printr-o durere surdă la mijlocul ciclului menstrual, care poate dura de la câteva minute la câteva ore. În plus, unele femei pot prezenta simptome somatice cu câteva zile înainte de menstruație (edeme, angorjarea sânilor și disconfort abdominal). Complexul de simptome care include iritabilitate, depresie și letargii ciclice se numește sindrom premenstrual (SPM). Durerile severe sau incapacitante asociate cu menstrele ovulatorii în absența unei afecțiuni demonstrabile a pelvisului sunt numite dismenoree primară. Dismenoreea secundară este cauzată de o afecțiune pelviană subiacentă (endometrioză, adenomioză sau stenoză cervicală).

### Diagnostic

Evaluarea include: anamneză, examen pelvin, dozarea hCG, teste pentru infecția chlamidiană sau gonococică și ecografie pelvină. Laparoscopia sau laparotomia se recomandă în unele cazuri de durere pelvină de cauză nedeterminată.

#### TRATAMENT

#### Durerea pelvină

Tratamentul de elecție pentru dismenoreea primară se face cu AINS sau contraceptive orale. Dismenoreea secundară nu răspunde la AINS, ceea ce sugerează o patologie pelvină, de exemplu, endometrioza. Infecțiile se tratează cu antibiotice adecvate. Simptomele SPM pot fi ameliorate prin terapie cu inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS). Majoritatea sarcinilor ectopice nerupte se tratează cu metotrexat, cu o rată de succes de 85-95%. În cazul anomaliilor structurale, tratamentul este chirurgical.

### ■ HIRSUTISMUL

#### Etiologie

Hirsutismul, definit ca pilozitate excesivă cu pattern masculin, afectează aproximativ 10% dintre femei. Poate fi familial sau cauzat de SOPC, neoplasm ovarian sau suprarenalian, hipertrofie suprarenaliană congenitală, sindrom Cushing, sarcină și medicamente (androgeni, contraceptive orale care conțin progestine androgenice). Alte medicamente (minoxidil, fenitoină, diazoxid și ciclosporinele) pot cauza creșterea excesivă a părului moale nedependent de androgeni.

#### Manifestări clinice

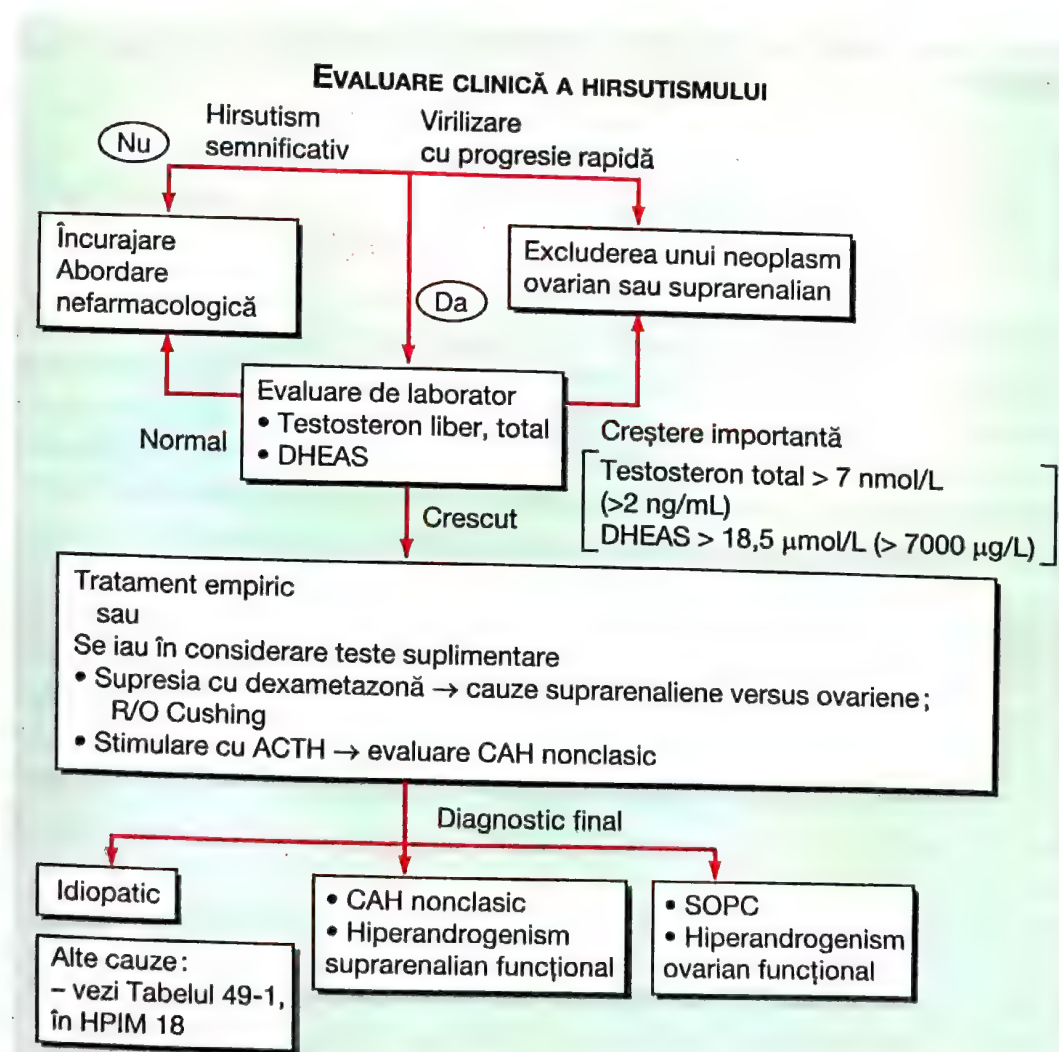
Scopul evaluării constă în aprecierea clinică obiectivă a distribuției și cantității pilozității. O metodă folosită frecvent pentru a aprecia gradul creșterii părului este scorul Ferriman-Gallwey (vezi Fig. 49-1, p. 382, în HPIM-18). Manifestările asociate ale excesului de androgeni sunt acneea și căderea părului după pattern masculin (alopecia androgenică). Pe de altă parte, virilizarea se referă la situația în care nivelul de androgeni este suficient de crescut pentru a cauza îngroșarea vocii, atrofia sânilor, creșterea masei musculare, clitoromegalie



și creșterea libidoului. Anamneza trebuie să includă istoricul menstrual și vârsta apariției, distribuția și rata progresiei creșterii părului. Dezvoltarea bruscă a hirsutismului, progresia rapidă și virilizarea sugerează un neoplasm ovarian sau suprarenalian.

### Diagnostic

O abordare a testării excesului de androgeni este reprezentată în Fig. 186-2. SOPC este o cauză relativ frecventă a hirsutismului. Testul de supresie androgenică cu dexametazonă (0,5 mg, p.o. la 6 ore x 4 zile cu dozarea testosteronului liber înainte și după administrarea dexametazonei) poate diferenția hipersecreția ovariană de cea suprarenaliană. Supresia incompletă sugerează un exces ovarian de androgeni. Hiperplazia suprarenaliană congenitală cauzată de deficitul 17-hidroxilază poate fi exclus prin dozarea nivelului 17-hidroxiprogesteronului care este  $< 6$  mmol/L ( $< 2$   $\mu$ g/L) fie dimineața, în timpul fazei foliculare, fie la o oră după administrarea a 250  $\mu$ g de cosynotropin. Cu ajutorul CT, se poate localiza o masă suprarenaliană, iar ecografia poate identifica o tumoră ovariană, dacă evaluarea sugerează aceste posibilități.



**FIGURA 186-2** Algoritm pentru evaluarea și diagnosticul diferențial al hirsutismului. ACTH, hormon adrenocorticotrop; CAH, hiperplazie suprarenaliană congenitală; DHEAS, dehidroepiandrosteron sulfat; SOPC, sindromul ovarelor polichistice.

## TRATAMENT

## Hirsutism

În cazul unei afecțiuni subiacente (de exemplu, sindromul Cushing, tumoră suprarenaliană sau ovariană), tratamentul acestuia ameliorează hirsutismul. În hirsutismul idiopatic sau în SOPC, se recomandă tratament simptomimetic fizic sau farmacologic. Tratamentul nefarmacologic include: (1) decolorarea, (2) depilarea prin bărbierire sau chimică, (3) epilarea (smulgere, electroliză și laserterapie). Terapia farmacologică include contraceptivele orale cu un conținut scăzut de progestin androgenic și spironolactonă (100-200 mg/zi p.o.), adesea folosite în combinație. Flutamidul este de asemenea eficient ca antiandrogen, dar utilizarea este limitată de hepatotoxicitate. La pacienții cu hiperplazie suprarenaliană congenitală, glucocorticoizii (dexametazonă 0,25-0,5 mg seara sau prednison 5-10 mg seara) reprezintă tratamentul de elecție. Atenuarea creșterii părului cu tratament farmacologic nu este evidentă în mod obișnuit înainte de 6 luni de la inițierea tratamentului medical și de aceea trebuie asociat cu tratament nefarmacologic.

## ■ MENOPAUAZA

## Etiologie

Menopauza este definită ca încetarea definitivă a menstruației, vârsta medie de apariție fiind 51 de ani. Este consecința depleției foliculilor ovarieni sau a ovarectomiei. Debutul perimenopauzei, când fertilitatea scade și neregularitatea ciclurilor menstruale se accentuează, precede menopauza cu 2-8 ani.

## Manifestări clinice

Cele mai frecvente simptome ale menopauzei sunt: instabilitate vasomotorie (bufeuri și transpirații nocturne), modificări ale stării de dispoziție (stare de nervozitate, anxietate, iritabilitate și depresie), insomnie, atrofia epiteliului urogenital și a pielii. Nivelul FSH crește la  $\geq 40$  UI/L cu un nivel al estradiolului  $< 30$  pg/mL.

## TRATAMENT

## Menopauza

În perimenopauză, administrarea de doze scăzute de contraceptive orale poate fi benefică. Utilizarea postmenopauză a terapiei de substituție hormonală necesită cântărirea atentă a riscurilor și a beneficiilor. Efectele secundare includ: creșterea riscului de cancer endometrial sau de sân, boala tromboembolică și afectarea veziculei biliare, ca și probabilitatea creșterii riscului de accident vascular cerebral, boală cardiovasculară și cancer ovarian. Beneficiile includ: întârzierea pierderii de masă osoasă în postmenopauză și scăderea probabilă a riscului de cancer colorectal și de diabet zaharat. Tratamentul pe termen scurt ( $< 5$  ani) este benefic în controlarea simptomelor menopauzei, atâta timp cât nu există contraindicații [sângerări vaginale neexplicabile, boală hepatică activă, tromboembolie venoasă, istoric de cancer endometrial (cu excepția stadiului I fără invazie profundă), cancer de sân, boală cardiovasculară preexistentă și diabet zaharat].



Hipertrigliceridemia ( $> 400$  mg/dL) și boli active ale veziculei biliare sunt contraindicații relative. Tratamentul alternativ simptomatic include: venlafaxin, fluoxetin, paroxetin, gabapentin, clonidină, vitamina E sau produse pe bază de soia. Pentru simptomele genitourinare, se pot folosi tablete vaginale cu estradiol. Tratamentul pe termen lung ( $\geq 5$  ani) trebuie administrat doar după o analiză atentă, ținând cont de terapiile alternative pentru osteoporoză (bifosfonați, raloxifen) și de riscurile de tromboembolie venoasă și cancer de sân. Estrogenii trebuie administrați în doze minim eficiente (estrogeni conjugați 0,625 mg/zi p.o.; estradiol micronizat 1 mg/zi p.o.; sau estradiol transdermic 0,05-1 mg o dată sau de două ori pe săptămână). La femeile fără afectare uterină, se poate administra estrogen în combinație cu progesteron (medroxiprogesteron, administrat fie ciclic, 5-10 mg/zi p.o. în zilele 15-25 ale fiecărei luni, fie continuu 2,5 mg/zi p.o.) pentru a evita creșterea riscului de carcinom endometrial observat în utilizarea fără opoziție de estrogeni.

## ■ CONTRACEPȚIA

Cele mai utilizate metode pentru controlul fertilității sunt: (1) metode de barieră, (2) contraceptive orale, (3) dispozitive intrauterine, (4) progesteron cu durată lungă de acțiune, (5) sterilizarea și (6) avortul.

Contraceptivele orale sunt utilizate pe scară largă atât pentru prevenirea sarcinii, cât și pentru controlul dismenoreei și sângerării anovulatorii. Contraceptivele orale combinate conțin un estrogen sintetic (etinil estradiol sau mestranol) și un progesteron sintetic. Unele tipuri de progesteron au și acțiune androgenică. Dozele scăzute de norgestimat și progesteron de generația a treia (desogestrel, gestodene sau drospirenol) au o acțiune androgenică mai scăzută; levonorgestrelul pare să aibă efectul androgenic cel mai puternic și de aceea trebuie evitat la pacientele cu simptome de hiperandrogenism. Cele trei tipuri majore de compuși includ estrogen în doză fixă-progesteron, estrogen fazic – progesteron sau doar progesteron.

În pofida siguranței relative a acestor agenți, femeile care folosesc contraceptivele orale prezintă risc de tromboembolie venoasă, hipertensiune arterială și colelitiază. Fumatul și vârsta cresc riscul de infarct miocardic și accident vascular cerebral. Efectele secundare de tip sângerări, amenoree, mastalgie și creștere în greutate răspund la schimbarea contraceptivului.

Contraindicațiile absolute ale utilizării contraceptivelor orale sunt: tulburări tromboembolice preexistente, boala vasculară cerebrală sau a arterelor coronare, carcinom de sân sau altă neoplazie estrogen-dependentă, boală hepatică, hipertrigliceridemie, fumatul asociat cu vârsta  $> 35$  de ani, sângerare uterină nediagnosticată sau sarcină cunoscută sau suspectată. Contraindicațiile relative includ: hipertensiune arterială și tratamentul anticonvulsivant.

Noile metode de contracepție includ: plasturi contraceptivi aplicați săptămânal, injecțiile cu contraceptive o dată pe lună sau inelele vaginale aplicate o dată pe lună. Progestativele cu acțiune lungă pot fi administrate sub formă de Depo-Provera sau un implant subdermic.

Pilula contraceptivă de urgență, care conține progesteron sau o combinație de estrogen și progesteron, trebuie utilizată în maxim 72 de ore de la un contact sexual neprotejat pentru a preveni sarcina. Plan B și Preven sunt kituri contraceptive de urgență specifice destinate pentru contracepția postcoitală. În plus,

unele pilule contraceptive pot fi dozate în 72 de ore pentru contracepția de urgență (Ovral, 2 tablete la 12 ore; L<sub>o</sub>/Ovral, 4 tablete la 12 ore). Efectele secundare sunt: greață, vărsături și sensibilitatea sânilor. De asemenea, se poate folosi mifepristone (RU 486), care are mai puține efecte secundare.

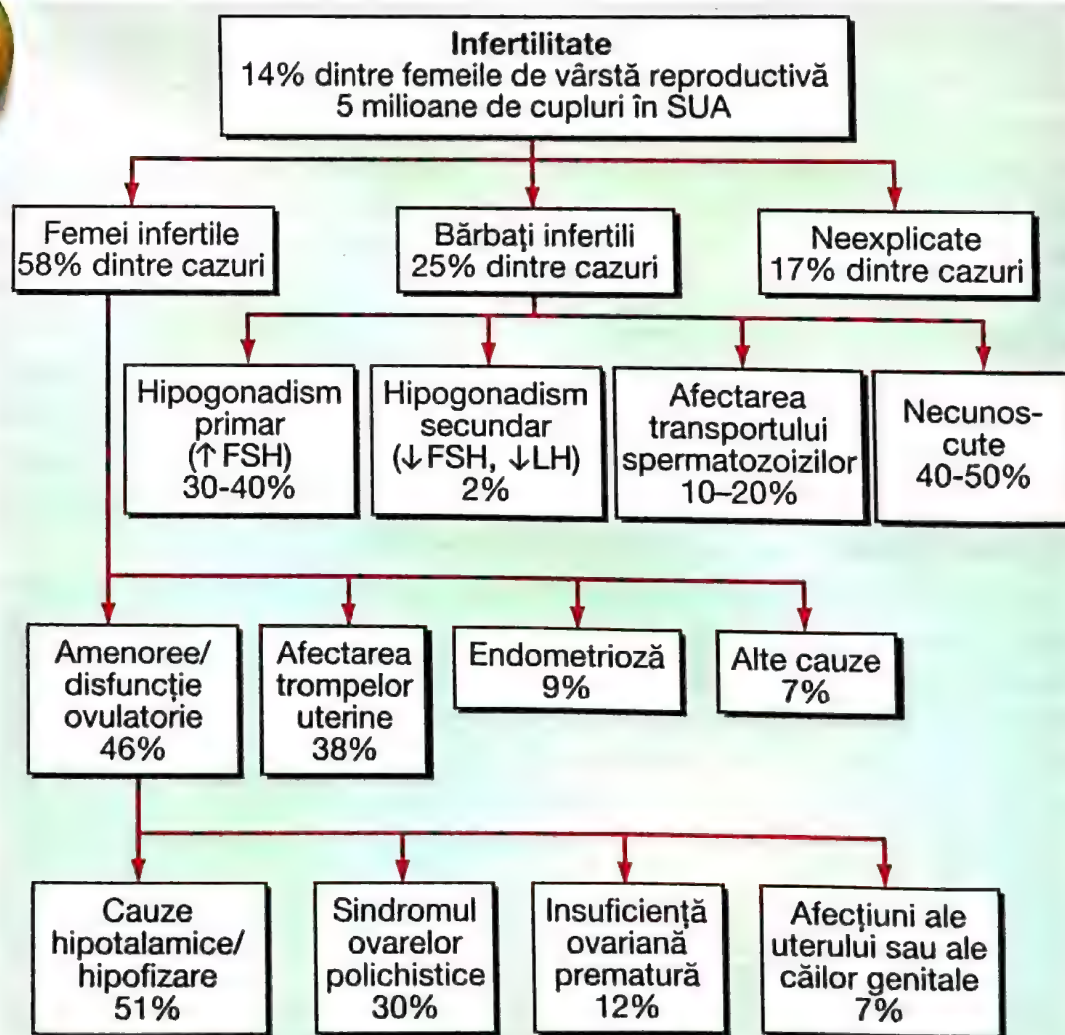
## ■ INFERTILITATEA

### Etiologie

Infertilitatea este incapacitatea de a rămâne însărcinată după 12 luni de relații sexuale neprotejate. Cauzele infertilității sunt enumerate în Fig. 186-3. Infertilitatea la bărbați este discutată în Cap. 185.

### Manifestări clinice

Evaluarea inițială include discuții despre momentul potrivit al actului sexual, analiza spermei bărbatului, confirmarea existenței ovulației la femeie și, în majoritatea situațiilor, evaluarea trompelor uterine la femeie. Tulburările funcționale menstruale constituie cauza cea mai frecventă a infertilității la femei (Fig. 186-1). Un istoric de menstruații regulate, ciclice, predictibile și spontane indică de obicei cicluri ovulatorii, care pot fi confirmate cu ajutorul kiturilor ovulatorii urinare, măsurarea temperaturii bazale corporale sau al dozării progesteronului plasmatic în timpul fazei luteale a ciclului menstrual.



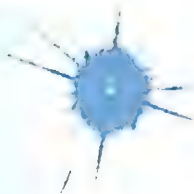
**FIGURA 186-3** Cauzele infertilității. FSH, hormonul de stimulare foliculară; LH, hormonul luteinizant.



Un nivel al FSH-ului  $< 10$  UI/mL în ziua a treia a ciclului arată o rezervă ovariană de oocite adecvată. Bolile trompelor uterine pot fi evaluate prin histerosalpingografie sau prin laparoscopie diagnostică. Endometrioza este sugerată de anamneză și examinarea fizică, dar este adeseori silențioasă clinic și poate fi exclusă definitiv doar prin laparoscopie.

#### TRATAMENT Infertilitate

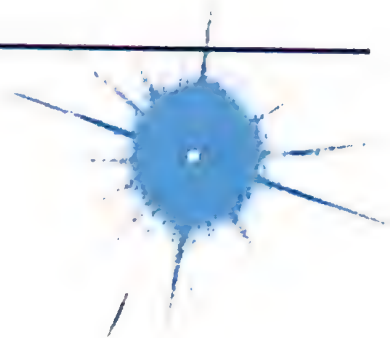
Tratamentul infertilității trebuie adoptat la problemele unice ale fiecărui cuplu. Opțiunile de tratament includ: clomifen citrat cu sau fără inseminare intrauterină (IUI), gonadotropine, asociate sau nu cu IUI, și fertilizare in vitro (IVF). În anumite situații, pot fi necesare: tratament chirurgical, terapie pulsatilă cu GnRH, injecții intracitoplasmatiche cu spermatozoizi (ICSI) sau tehnici de reproducere asistată cu ovule sau spermatozoizi de la donator.



Pentru mai multe informații, vezi Ehrmann D. A.: Hirsutism and Virilization, cap. 49, p. 380; Hall J. E.: Menstrual Disorders and Pelvic Pain, cap. 50, p. 384; Hall J.E.: The Female Reproductive System: Infertility and Contraception, cap. 347, p. 3028, și Manson J. E., Bassuk S.S.: The Menopause Transition and Postmenopausal Hormone Therapy, cap. 348, p. 3040, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 187

### Hipercalcemia și hipocalcemia

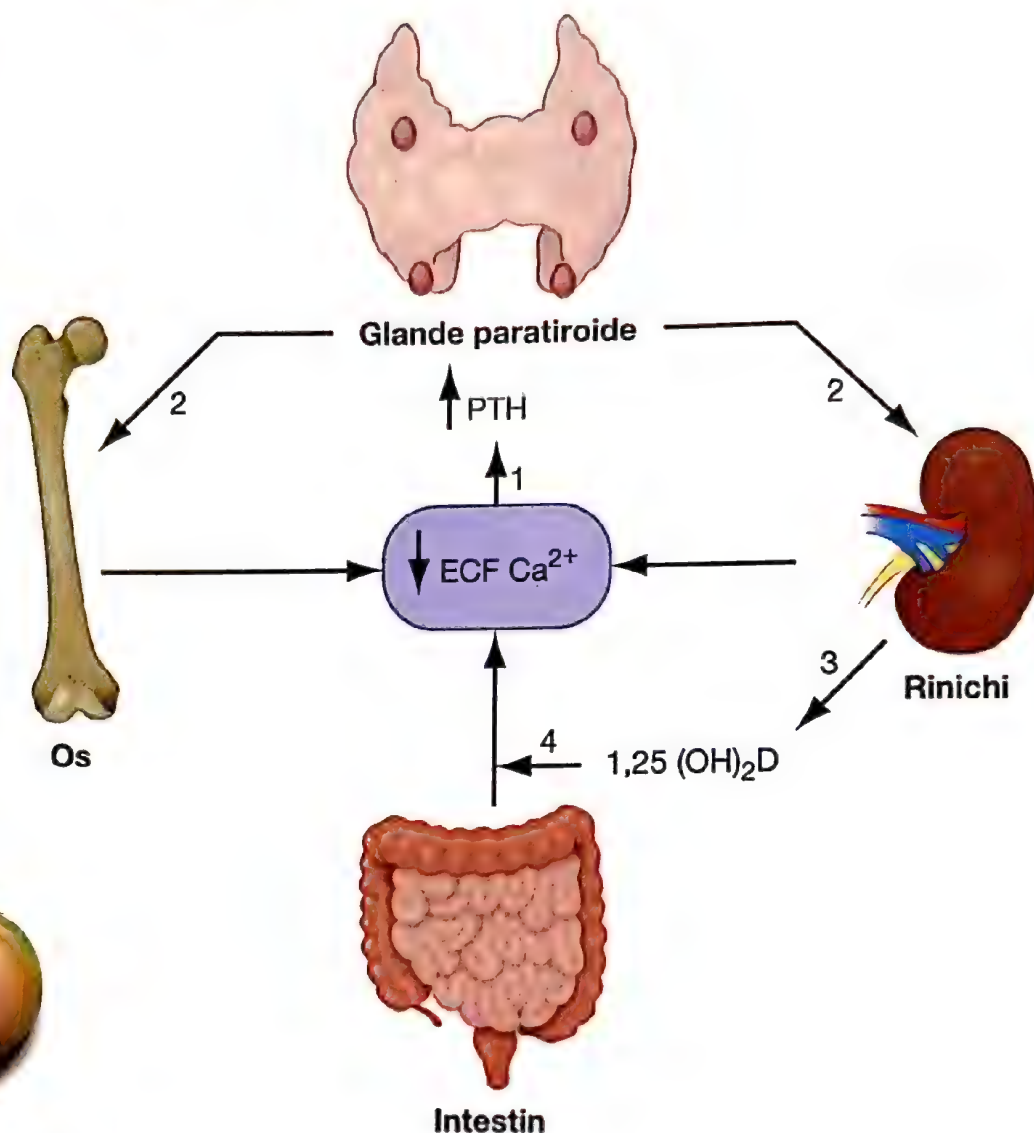


#### ■ HIPERCALCEMIA

Hipercalcemia de orice cauză se manifestă prin fatigabilitate, depresie, confuzie mintală, anorexie, greață, constipație, defecte tubulare renale, poliurie, interval QT scurtat și aritmii. Simptomele legate de SNC și gastrointestinale apar la un nivel al calciului seric  $> 2,9$  mmol/L ( $> 11,5$  mg/dL), iar nefrocalcinosis și afectarea funcției renale apar când calciul seric este  $> 3,2$  mmol/L ( $> 15$  mg/dL). Hipercalcemia severă, definită de obicei la un nivel al calciului seric  $> 3,7$  mmol/L ( $> 15$  mg/dL) poate fi o urgență medicală, putând duce la comă și stop cardiac.

#### Etiologie

Reglarea homeostaziei calciului este descrisă în Fig. 187-1. Cauzele hipercalcemiei sunt listate în Tabelul 187-1. În aproximativ 90% dintre cazuri, cauzele sunt hiperparatiroidismul și cancerul.



**FIGURA 187-1** Mecanismele de feedback care mențin concentrația calciului extracelular la un nivel fiziologic [8,9-10,1 mg/dL (2,2-2,5 mM)]. Scăderea calciului ionizat ( $\text{Ca}^{2+}$ ) extracelular (ECF) declanșează o creștere a secreției de hormon paratiroidian (PTH) (1) prin activarea receptorilor sensibili la calciu din celulele paratiroidiene. PTH, la rândul său, duce la creșterea reabsorbției tubulare a calciului la nivel renal (2) și la resorbția calciului din oase (2), și stimulează, de asemenea, producerea de  $1,25 (\text{OH})_2\text{D}$  la nivel renal (3).  $1,25 (\text{OH})_2\text{D}$ , la rândul său, acționează în principal la nivel intestinal, crescând absorbția calciului (4). Împreună, aceste mecanisme homeostatice ajută la restabilirea nivelului normal al calciului seric.

Hiperparatiroidismul primar este o tulburare generalizată a metabolismului osos determinată de creșterea secreției de hormon paratiroidian (PTH) din cauza unui adenom (81%), a carcinomului solitar (rar) sau a hiperplaziei paratiroidului (15%). Hiperparatiroidismul ereditar face parte din neoplazia endocrină multiplă tip 1 (MEN 1), care include și tumori hipofizare, și pancreatice, sau MEN 2A, în care se asociază feocromocitom și carcinom medular al tiroidei.

Hipercalcemia asociată cu cancerul este adeseori severă și dificil de tratat; mecanismele includ secreția și eliberarea în exces de proteine legate de PTH



**TABELUL 187-1 CLASIFICAREA CAUZELOR DE HIPERCALCEMIE****I. Legată de glandele paratiroide****A. Hipertiroidism primar**

1. Adenom solitar sau carcinoame rare
2. Neoplazia endocrină multiplă

**B. Tratament cu litiu****C. Hipercalcemia hipocalciurică familială****II. Legată de o malignitate****A. Tumori solide cu hipercalcemia mediată umoral (plămâni, rinichi, carcinom cu celule scuamoase)****B. Tumori solide cu metastaze (sân)****C. Hemopatii maligne (mielom multiplu, limfom, leucemie)****III. Legată de vitamina D****A. Intoxicația cu vitamina D****B.  $\uparrow$   $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ; sarcoidoza și alte boli granulomatoase****C. Hipercalcemia idiopatică în copilărie****IV. Asociată cu turnover osos crescut****A. Hipertiroidism****B. Imobilizare prelungită****C. Tiazide****D. Intoxicația cu vitamina A****V. Asociată cu insuficiența renală****A. Hiperparatiroidism sever secundar sau terțiar****B. Intoxicația cu aluminiu****C. Sindromul lapte-alkalin**

(PTHrP) în carcinomul pulmonar, renal și cu celule scuamoase (hipercalcemia umorală neoplazică); distrucția osoasă locală în mielom și carcinomul mamar; activarea limfocitelor care determină eliberarea de IL-1 și TNA în mielom și limfom; sau creșterea sintezei de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  în limfom.

Există și alte afecțiuni asociate cu hipercalcemia: sarcoidoza și alte afecțiuni granulomatoase, care determină creșterea sintezei de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , intoxicația cu vitamina D, după ingestia de cantități mari de vitamină (50-100 x necesarul fiziologic); tratamentul cu litiu, care determină hiperfuncționarea glandelor paratiroide și hipercalcemia hipocalciurică familială (FHH), determinată de mutația inactivatoare, transmisă autozomal dominant, a receptorilor sensibili la calciu, care duce la secreția normală inadecvată sau chiar crescută de PTH, în pofida

hipocalcemiei și a resorbției renale crescute a calciului. Hiperparatiroidismul secundar sever, asociat cu boală renală gravă, poate evolua la hiperparatiroidism terțiar, în care secreția de PTH devine autonomă, determină hipercalcemie și nu răspunde la tratament medical.

### Manifestări clinice

Majoritatea pacienților cu hiperparatiroidism ușor până la moderat sunt asimptomatici, chiar dacă există afectare renală sau scheletică. Manifestările clinice frecvente sunt hipercalciuria și poliuria, calciul depozitându-se în parenchimul renal (nefrocalcinoză) sau se pot forma calculi din oxalat de calciu. Leziunea caracteristică scheletică este osteopenia sau osteoporoza; rareori, ca manifestare a hiperparatiroidismului cronic, mai sever, poate apărea osteita fibro-chistică, o afecțiune gravă. Accentuarea resorbției osoase implică mai degrabă zona corticală a osului decât cea trabeculară. Hipercalcemia poate fi intermitentă sau continuă, iar nivelul seric al fosforului este de obicei scăzut, dar poate fi normal.

### Diagnostic

Hiperparatiroidismul primar este confirmat prin demonstrarea unui nivel al PTH-ului crescut inadecvat în raport cu gradul hipercalcemiei. Hipercalciuria ajută la diferențierea acestei afecțiuni de FHH, în care nivelul PTH este de obicei normal, iar calciuria este scăzută. Diagnosticul diferențial între hiperparatiroidismul primar și FHH este important deoarece FHH nu răspunde la tratamentul chirurgical paratiroidian. Nivelul PTH-ului este scăzut în hipercalcemia din neoplasme (Tabelul 187-2).

Calciul total seric trebuie corectat când albumina serică este anormală [adăugarea a 0,2 mM (0,8 mg/dL) la valoarea calciului pentru fiecare gram/dL de albumină scăzut sub 4,1 g/dL sau invers, pentru creșterea nivelului de albumină]. Ca alternativă, trebuie măsurat nivelul calciului ionizat. Pentru dozarea PTH-ului, în special la pacienții cu afectare renală, se folosesc teste de generația a treia.

**TABELUL 187-2 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HIPERCALCEMIEI: CRITERII DE LABORATOR**

	Sânge <sup>a</sup>			
	Ca	P <sub>i</sub>	1,25(OH) <sub>2</sub> D	iPTH
Hiperparatiroidism primar	↑	↓	↑↔	↑(↔)
Hipercalcemia asociată cu neoplazia				
Hipercalcemia umorală	↑↑	↓	↓↔	↓
Distrucție locală (metastaze osteolitice)	↑	↔	↓↔	↓

<sup>a</sup> Simbolurile din paranteză se referă la valorile rar întâlnite în anumite afecțiuni.

**Abrevieri:** P, fosfor anorganic; iPTH, hormon paratiroidian imunoreactiv.

**Sursă:** J. T. Potts Jr.: HPIM-18, p. 1911.



**TRATAMENT Hipercalcemia**

Tipul de tratament este ales în funcție de gravitatea hipercalcemiei și de natura simptomelor asociate. În **Tabelul 187-3** sunt menționate recomandările generale pentru tratamentul hipercalcemiei severe [niveluri  $> 3,2$  mmol/L ( $> 13$  mg/dL)], indiferent de cauză.

La pacienții cu hiperparatiroidism primar sever, se efectuează prompt paratiroidectomie. Pentru boala asimptomatică, nu se recomandă tratament chirurgical; indicațiile pentru intervențiile chirurgicale sunt: vârsta  $< 50$  de ani, nefrolitiaza, clearance-ul la creatinină  $< 60$  mL/min, reducerea masei osoase (scor T  $< -2,5$ ) sau calciul seric  $> 0,25$  mmol/L ( $> 1$  mg/dL) peste media normală. Dacă localizarea preoperatorie prin SPECT (cu sertamibi)

**TABELUL 187-3 TRATAMENTUL HIPERCALCEMIEI SEVERE**

Tratament	Debutul acțiunii	Durata acțiunii	Avantaje	Dezavantaje
Hidratare cu ser fiziologic ( $\leq 6$ L/zi)	Ore	Pe perioada de perfuzie	Rehidratare: acțiune rapidă	Supraîncărcare volumică; tulburări electrolitice
Diureză forțată (furosemid și hidratare agresivă)	Ore	Pe perioada tratamentului	Acțiune rapidă	Este necesară monitorizarea pentru a evita deshidratarea
Pamidronat 30-90 mg i.v. în 4 ore	1-2 zile	10-14 zile	Eficacitate crescută; debut intermediar al acțiunii	Febră (20%), $\downarrow$ Ca, $\downarrow$ P, $\downarrow$ Mg, rareori necroză mandibulară
Zoledronat 4-8 mg i.v. în 15 minute	1-2 zile	$> 3$ săptămâni	Eficacitate crescută; acțiune prelungită, perfuzie rapidă	Minore: febră rareori, Ca, $\downarrow$ P, $\downarrow$ Mg, necroză mandibulară
Calcitonină (2-8 U/kg s.c. la 6-12 ore)	Ore	1-2 zile	Debut rapid	Efecte limitate, tahifilaxie rapidă
Glucocorticoizi (prednison 10-25 mg p.o. x 4/zi)	Zile	Zile/săptămâni	Utili în mielom, limfom, carcinom mamar, sarcoidoză, intoxicație cu vitamina D	Efecte limitate în anumite afecțiuni, efectele secundare ale glucocorticoizilor
Dializă	Ore	În timpul dializei – 2 zile	Utili în insuficiența renală; efect imediat	Procedură completă

sau ecografie a zonei cervicale demonstrează un adenom solitar și este disponibilă evaluarea intraoperatorie a PTH-ului, se recomandă o abordare minim invazivă. În caz contrar, este necesară explorarea zonei cervicale. Se recomandă ca intervenția chirurgicală să se facă într-o clinică cu experiență în chirurgia paratiroidiană. Îngrijirea postoperatorie necesită monitorizare atentă a nivelului calciului și fosforului, deoarece hipocalcemia tranzitorie este frecventă. În cazul hipocaliemiei simptomatice, este necesară suplimentarea cu calciu.

În hipercalcemia din neoplazii se tratează tumora subiacentă. Pentru a reduce nivelul calciului, se folosesc bifosfanații parenterali și hidratare adecvată. Controlul pe termen lung al hiperglicemiei este dificil, cu excepția cazurilor în care cauza subiacentă poate fi eliminată.

În FHH, nu se recomandă niciun tratament. Hipoparatiroidismul secundar se tratează prin restricție de fosfor, antiacide neabsorbabile sau sevelamer și calcitriol. În hiperparatiroidismul terțiar se efectuează paratiroidectomia.

## ■ HIPOCALCEMIA

Hipocalcemia cronică este mai rar întâlnită decât hipercalcemia, dar de obicei este simptomatică și necesită tratament. Simptomele includ: parestezii periferice și periorale, spasme musculare, spasme corpopedale, tetanie, spasm laringian, convulsii și stop respirator. În cazul hipocalcemiei cronice, pot apărea creșterea presiunii intracraniene și papiledele; alte manifestări sunt: iritabilitate, depresie, manifestări psihice, crampe intestinale și malabsorbție cronică. Semnele Chvostek și Trousseau sunt frecvent pozitive, iar intervalul QT este prelungit. Hipomagneziemia și alcaloza scad pragul pentru tetanie.

### Etiologie

Hipocalcemia tranzitorie apare frecvent la pacienții în stare critică cu arsuri, septicemie sau insuficiență renală acută; după transfuzii cu sânge-citrat sau după administrarea de medicamente ca protamina și heparina. Hipoalbuminemia poate reduce calciul seric sub valoarea normală, deși nivelul calciului ionizat rămâne normal. Corecția menționată mai sus (vezi „Hipercalcemia”) poate fi utilizată pentru a vedea dacă concentrația calciului seric este anormală când proteinele serice sunt scăzute. Alcaloza crește capacitatea de legare a calciului de proteine și, în acest caz, trebuie folosită măsurarea adecvată a calciului ionizat.

Cauzele hipocalcemiei pot fi împărțite în: (1) cele în care PTH este absent (hipoparatiroidism ereditar sau dobândit, hipomagnezie), (2) cele în care PTH-ul este inefficient (insuficiență renală cronică, deficit de vitamina D, tratament anticonvulsivant, malabsorbție intestinală, pseudohipoparatiroidism) și (3) PTH scăzut (hiperfosfatemie severă acută în liza tumorală, insuficiență renală acută sau rhabdmioliză; sindromul osului bolnav după paratiroidectomie). Cele mai frecvente forme de hipocalcemie cronică severă sunt hipoparatiroidismul autoimun și hipoparatiroidismul postoperator (după o intervenție chirurgicală la nivel cervical). Insuficiența renală cronică se asociază cu o hipocalcemie ușoară compensată prin hipoparatiroidism secundar. Cauzele hipocalcemiei asociate cu pancreatita nu sunt cunoscute.



**TRATAMENT Hipocalcemia**

Hipocalcemia simptomatică se tratează prin administrare de calciu gluconat i.v. (1-2 g i.v. bolus în 10-20 de minute urmat de perfuzia a 10 fiole de gluconat de calciu 10% diluate într-un litru de D<sub>5</sub>W, 30-100 mL/h). Tratamentul hipocalcemiei cronice se face cu doze crescute de calciu administrat oral, de obicei însoțit de suplimente cu vitamina D. (Cap. 188). Hipoparatiroidismul necesită administrare de calciu (1-3 g/zi) și calcitriol (0,25-1 μg/zi), dozele ajustându-se în raport cu nivelul calciului seric și excreția urinară. În cazurile de hipomagnezie severă, este necesară refacerea depozitelor de magneziu pentru a trata hipocalcemia.

**■ HIPOFOSFATEMIA**

Hipofosfatemia este de obicei asimptomatică. În hipofosfatemia severă, pacienții prezintă: slăbiciune musculară, parestezii și stare de confuzie. Dacă hipofosfatemia evoluează rapid, poate apărea rabdomioliza. Din cauza afectării diafragmului, poate apărea insuficiența respiratorie.

**Etiologie**

Cauzele hipofosfatemiei sunt: reducerea absorbției intestinale (deficit de vitamina D, antiacide care leagă fosforul, malabsorbție); pierderi urinare (hiperparatiroidism, status hiperglicemic, rahitism hipofosfatic X-linkat, osteomalacie oncogenă, alcoolism sau anumite toxine) și trecerea fosforului din compartimentul extracelular în citoacidoza diabetică sau prin hiperalimentația sau reducerea alimentării la un pacient malnutrit). În sindroamele severe cu pierderi primare renale de fosfor (rahitismul hipofosfatic X-linkat, rahitismul hipofosfatic autozomal dominant, osteomalacia osteogenă), hormonul fosfatonin FGF 23 (factorul de creștere a fibroblastelor 23) joacă un rol patogenetic extrem de important.

**TRATAMENT Hipofosfatemia**

Tratamentul hipofosfatemiei ușoare constă în consumul de lapte și băuturi carbogazoase sau Neutra-Phos sau K-Phos (până la 2 g/zi în doze divizate). În hipofosfatemia severă [0,75 mmol/L (< 2,0 mg/dL)], se administrează fosfat i.v. în doză inițială de 0,2-0,8 mmol/kg de fosfor elemental în 6 ore. Depleția totală de fosfor nu poate fi anticipată în funcție de nivelul seric al fosfaților; de aceea este necesară monitorizarea atentă a terapiei. În primul rând, trebuie corectată hipocalcemia, iar doza trebuie redusă cu 50% în hipercalcemie. Nivelurile serice ale calciului și fosforului trebuie măsurate la 6-12 ore; trebuie evitat ca produsul (calciu + fosfor) să fie > 50.

**■ HIPERFOSFATEMIA**

La adult, hiperfosfatemia este definită ca un nivel al fosforului > 1,8 mmol/L (> 5,5 mg/dL). Cauzele cele mai frecvente sunt: insuficiența renală acută și cronică,

hipoparatiroidismul, intoxicația cu vitamina D, acromegalia, acidoza, rabdomioliza și hemoliza. Consecințele clinice ale hiperfosfatemiei severe sunt hipocalcemia și depunerea de fosfat de calciu în țesuturi. În funcție de localizarea calcificărilor tisulare, pot apărea complicații acute sau cronice grave (de exemplu, nefrocalcinoză, aritmiile cardiace). Terapia constă în tratarea cauzei subiacente, limitarea aportului oral de fosfor prin dietă și a absorbției. Se pot administra antiacide orale pe bază de aluminiu care leagă fosforul; în cazurile severe, trebuie luată în considerare dializa.

## ■ HIPOMAGNEZEMIA

Hipomagnezemia indică de obicei depleția semnificativă de magneziu. Cele mai frecvente manifestări sunt: slăbiciune musculară, prelungirea intervalelor PR și QT și aritmii cardiace. Magneziul este important pentru secreția PTH-ului, ca și pentru sensibilitatea renală și scheletică la PTH. De aceea, hipomagnezemia se asociază adeseori cu hipocalcemia.

### Etiologie

În general, hipomagnezemia este rezultatul tulburării gestionării magneziului la nivel renal și intestinal, fiind clasificată în primară (ereditară) și secundară (dobândită). Cauzele ereditare includ tulburări ale absorbției (rare) și pierderi renale (de exemplu, sindromul Bartter, sindromul Gitelman). Cauzele secundare sunt mult mai frecvente, pierderile renale fiind produse de expansiunea de volum, hipercalcemie, diureză osmotică, diuretice de ansă, alcool, aminoglicozide, cisplatină, ciclosporină și amfotericină B, iar cele gastrointestinale sunt determinate de vărsături și diaree.

### TRATAMENT

#### Hipomagneziemia

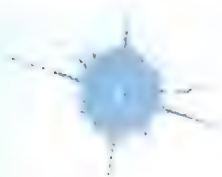
În cazul deficitului ușor, administrarea de magneziu pe cale orală în doză de 20-30 mmol/zi (40-60 mEq/zi) în mai multe prize este eficientă, deși poate determina diaree. Administrarea parenterală de magneziu este de obicei necesară când nivelul seric al acestuia este  $< 0,5 \text{ mmol/}$  ( $< 1,2 \text{ mg/dL}$ ): perfuzie continuă de clorură de magneziu pentru a furniza 50 mmol/zi pe parcursul a 24 de ore (doza se reduce cu 50-70% în insuficiența renală). Tratamentul durează câteva zile pentru a se reface depozitele tisulare de magneziu; în timpul tratamentului, se dozează Mg seric la 12-24 de ore. Simultan trebuie tratate și alte tulburări electrolitice. Pacienții care prezintă convulsii sau aritmii acute pot primi 1-2 g de sulfat de magneziu i.v. în 5-10 minute.

## ■ HIPERMAGNEZIEMIA

Hipermagneziemia este o tulburare rară, care apare la pacienții cu insuficiență renală care primesc tratament cu antiacide care conțin magneziu, laxative, clisme sau perfuzii, sau în caz de rabdomioliză acută. Semnul clinic cel mai ușor de detectat în hipomagneziemie este dispariția reflexelor osteotendinoase, paralizia mușchilor respiratori, bloc cardiac complet și stop cardiac. Tratamentul



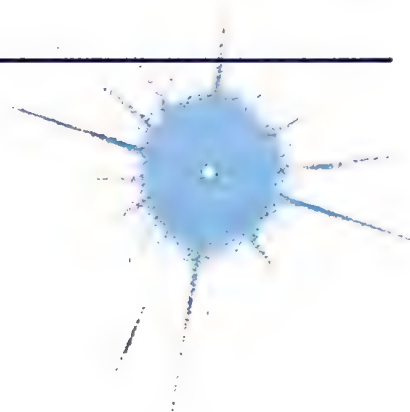
constă din oprirea administrării preparatului, curățarea intestinelor de resturile de laxative sau antiacide cu ajutorul clismelor sau cataractivelor care nu conțin magneziu, dializă sau, dacă se asociază complicații care pun viața pacientului în pericol, 100-200 mg de calciu elemental i.v. în 60-120 de minute.



Pentru mai multe informații, vezi Bringham F. R., Demay M. B., Krane S. M., Kronenberg H. M: Bone and Mineral Metabolism, în Health and Disease, cap. 352, p. 3082; Khosla S.: Hypercalcemia și Hypocalcemia, cap. 46, p. 360; și Potts J. T. Jr., Jüppner H.: Disorders of the Parathyroid Gland and Calcium Homeostasis, cap. 353, p. 3096, în HPIM-18..

## CAPITOLUL 188

### Osteoporoza și osteomalacia



#### ■ OSTEOPOROZA

Osteoporoza este definită ca reducerea masei osoase [sau a densității minerale osoase (BMD – *Bone mineral Density*)] sau ca orice grad de fragilitate scheletică care crește riscul de fractură. Din punct de vedere funcțional, osteoporoza este definită ca afecțiunea osoasă care scade cu 2,5 SD sub valoarea medie pentru un individ tânăr normal (un scor  $T < -2,5$ ). Indivizii care au un scor  $< 1$  (osteopenie) au densitate osoasă scăzută și risc crescut de osteoporoză. Cele mai frecvente fracturi legate de osteoporoză se produc la nivelul vertebrelor, șoldului și zona distală a radiusului.

Osteoporoza este o afecțiune frecventă la vârstnici, femeile în special având un risc înalt. În Statele Unite, 8 milioane de femei și 2 milioane de bărbați suferă de osteoporoză, iar 18 milioane de osteopenie. Incidența anuală a fracturilor legate de osteoporoză este de cel puțin 1,5 milioane; aproape 50% dintre acestea sunt fracturi ale șoldului și ale pumnului. Fracturile de șold se asociază cu morbiditate (tromboembolie) semnificativă și mortalitate de 5-20% pe an.

#### Etologie

Densitatea osoasă scăzută este cauzată de acumularea insuficientă de masă osoasă sau de creșterea pierderilor de masă osoasă. Factorii de risc pentru osteoporotice sunt listate în **Tabelul 188-1**, iar bolile asociate cu osteoporoza sunt enumerate în **Tabelul 188-2**. De asemenea, anumite medicamente, în special, glucocorticoizi, ciclosporina, medicamentele citotoxice, tiazolidindionele, anti-convulsivantele, aluminiul, heparina, levotiroxina în doză crescută, agoniștii GnRH și inhibitorii de aromatază au efect de scădere a masei osoase.

#### Manifestări clinice

Pacienții cu fracturi vertebrale multiple produse prin tasare, pot prezenta obezitate, cifoza și dureri secundare alterării biomecanismelor spatelui.

**TABELUL 188-1 FACTORII DE RISC PENTRU FRACTURILE OSTEOPOROTICE**

Nemodificabili	Deficit de estrogen
Istoric personal de fracturi ca adult	Menopauză precoce (< 45 de ani) sau ovariectomie bilaterală
Istoric de fracturi de la o rudă de gradul întâi	Amenoree premenopauzală prelungită (> 1 an)
Sex feminin	Aport scăzut de calciu
Vârsta > 70 de ani	Alcoolism
Rasa albă	Afectarea vederii în pofida corecției adecvate
Demență	
Potențial modificabili	Căderi frecvente
Fumat	Activitate fizică inadecvată
Subponderal [< 58 kg (127 lb)]	Stare de sănătate precară/fragilitate

Fracturile toracice se pot asocia cu boala pulmonară restrictivă, în timp ce fracturile lombare se asociază uneori cu simptome abdominale sau de compresie nervoasă ce conduce la sciatică.

Absorbțimetria duală cu raze X (DEXA) a devenit metoda standard pentru măsurarea densității osoase. The U. S. Preventive Health Services Task Force recomandă ca femeile de vârstă  $\geq 65$  de ani să fie examinate de rutină pentru osteoporoză, iar cele cu risc mare de osteoporoză trebuie examinate de rutină de la vârsta de 60 de ani. În Tabelul 188-3 sunt listate criteriile aprobate de Food and Drug Administration pentru testarea densității masei osoase. O evaluare generală de laborator include hemoleucograma completă, calciul seric și calciul din urina pe 24 de ore, dozarea 25 (OH)D, teste funcționale hepatice și renale. Se pot efectua și alte teste pe baza suspiciunii clinice: măsurarea nivelului hormonului de stimulare tiroidiană (TSH), al cortizolului liber urinar, al hormonului paratiroidian (PTH), electroforeza serică și urinară, și nivelul testosteronului (la bărbați). Testarea anticorpilor antitransglutaminază tisulară poate identifica boala celiacă asimptomatică. Markerii resorbției osoase (de exemplu, N-telopeptidul urinar) pot fi utili în detectarea răspunsului precoce la tratamentul anti-resorbțiv dacă sunt dozați înainte și la 4-6 luni după începerea terapiei.

### TRATAMENT Osteoporoza

Tratamentul implică managementul fracturilor acute, modificarea factorilor de risc și tratarea oricărei cauze subiacente care determină reducerea masei osoase. Decizia terapeutică se bazează pe factorii de risc individuali, dar tratamentul activ este recomandat în general dacă scorul T este < 2,5. Reducerea factorilor de risc este etapa-cheie din tratament; trebuie încurajată renunțarea la fumat și la băuturile alcoolice, medicamentele cauzatoare trebuie oprite sau se micșorează doza (de exemplu, glucocorticoizii), trebuie întreținut un program de exerciții fizice, trebuie aplicate diverse strategii pentru prevenirea căderilor. La toți pacienții cu osteoporoză se începe



**TABELUL 188-2 BOLI ASOCIATE CU UN RISC CRESCUT DE OSTEOPOROZĂ GENERALIZATĂ LA ADULT**

Hipogonadism	Afecțiuni hematologice/malignități
Sindrom Turner	Mielom multiplu
Sindrom Klinefelter	Limfoame și leucemii
Anorexie nervoasă	Neoplasme asociate cu proteina înrudită cu PTH (PTHrP)
Amenoree hipotalamică	Mastocitoză
Hiperprolactinemie	Hemofilie
Alte stări hipogonadale primare sau secundare	Talasemie
Afecțiuni endocrine	Afecțiuni ereditare
Sindrom Cushing	Osteogeneză imperfectă
Hiperparatiroidism	Sindromul Marfan
Tireotoxicoză	Hemocromatoză
Diabet zaharat tip 1	Hipofosfatază
Acromegalie	Boli de stocare a glicogenului
Insuficiență corticosuprarenală	Homocistinuria
Boli intestinale și nutriționale	Sindromul Ehlers-Danlos
Malnutriție	Porfirie
Nutriție parenterală	Sindromul Menkes
Sindroame de malabsorbție	Epidermoliza buloasă
Gastrectomie	Alte afecțiuni
Boală hepatică severă, în special viroză biliară	Imobilizare
Anemie pernicioasă	Boală pulmonară obstructivă cronică
Afecțiuni reumatice	Sarcină și lactație
Artrită reumatoidă	Scolioză
Spondilită anchilozantă	Scleroză multiplă
	Sarcoidoză
	Amiloidoză

administrarea orală de calciu (1-1,5 g/zi de calciu elemental în mai multe prize) și vitamina D (400-800 UI/zi). Un nivel adecvat de vitamina D trebuie verificat prin măsurarea nivelului seric al 25 (OH)D, a cărui valoare trebuie să fie cel puțin 75 nmol/L (30 mg/mL). Unii pacienți pot avea nevoie de suplimente de vitamina D mult mai mari decât cele recomandate mai sus. De asemenea, expunerea moderată la soare generează vitamină D, cu toate că expunerea la soare este controversată din cauza riscului de cancer de piele.

Biofosfanații (alendronat, 70 mg p.o./săptămână; risedronat, 35 mg p.o./săptămână; ibandronat 150 mg p.o./lună sau 3 mg i.v. la 3 luni; acid zoledronic,

**TABELUL 188-3 RECOMANDĂRILE FDA PENTRU TESTAREA BMD<sup>a</sup>**

Femei cu deficit de estrogeni cu risc clinic de osteoporoză

Modificări radiologice vertebrale sugestive pentru osteoporoză (osteopenie, fracturi vertebrale)

Tratament cu glucocorticoizi echivalent cu  $\geq 7,5$  mg de prednison sau durata terapiei  $> 3$  luni

Hiperparatiroidism primar

Răspuns monitorizat la un medicament pentru osteoporoză aprobat de FDA

Se respectă evaluarea BMD la intervale de 23 de luni, sau mai frecvent, dacă se justifică din punct de vedere medical

<sup>a</sup> Criterii adaptate după: Bone Mass Measurement Act, 1998.

**Abrevieri:** BMD, densitate minerală osoasă; FDA, Food and Drug Administration, SUA.

5 mg i.v. anual) inhibă resorbția osoasă, cresc densitatea osoasă și reduc incidența fracturilor. Biofosfanații cu administrare orală se absorb slab și trebuie administrați dimineața la trezire, înainte de masă cu 0,25 L de apă. Tratamentul pe termen lung cu bifosfanați poate fi asociat cu fracturi femurale atipice; unii specialiști recomandă limitarea terapiei la 5 ani. Osteonecroza mandibulei este o complicație rară a tratamentului cu biofosfanați, în special în cazul administrării de doze mari i.v. de acid zolendronic sau pamidronat, în cazurile de neoplasm. Estrogenii reduc resorbția osoasă, dar tratamentul trebuie atent supravegheat în contextul creșterii riscului de boală cardiovasculară și de cancer de sân. Raloxifenul (60 mg/zi p.o.), un modulator selectiv al receptorilor pentru estrogeni (SERM), este un agent alternativ antiresorbțiv care poate fi utilizat în locul estrogenilor. El crește densitatea osoasă și scade LDL-colesterolul cu colesterolul total, fără stimularea hiperplaziei endometriale, dar poate precipita apariția bufeurilor. Un medicament nou antiresorbțiv este denosumabul, un anticorp monoclonal anti-RANKL (un factor de diferențiere a osteoclastelor). Este recomandat pacienților cu risc mare de fractură și se administrează parenteral de două ori pe an (60 mg s.c. la 6 luni), dar experiența clinică cu denosumab este încă redusă.

Singurul medicament disponibil care induce formarea de os este teriparatidul [PTH (1-34)]. Este indicat în osteoporoză severă și se administrează în injecție zilnică, maximum 2 ani. Tratamentul cu teriparatid trebuie urmat de tratamentul cu un agent antiresorbțiv pentru a preveni pierderea rapidă de os nou format.

**■ OSTEOMALACIA****Etiologie**

Anomaliile mineralizării matricei organice a osului determină osteomalacia; dacă apare la copil, poartă numele de rahitism. Osteomalacia este cauzată de aportul alimentar inadecvat sau de malabsorbția vitaminei D (insuficiență pancreatică cronică, gastrectomie, malabsorbție) și afecțiunile metabolismului



vitaminei D (tratamentul anticonvulsivant cronic, insuficiență renală cronică, boli genetice ale activării sau acțiunii vitaminei D). De asemenea, osteomalacia poate fi cauzată de hipofosfatemia cronică, determinată de pierderi renale de fosfați (rahitismul hipofosfatic X-linkat sau osteomalacia oncogenică) sau de utilizarea excesivă de antiacide neresorbabile.

### Manifestări clinice

Deformările scheletice pot trece neobservate până la apariția fracturilor după un traumatism minim. Simptomele includ: dureri osoase difuze și o sensibilitate osoasă. Deficitul muscular proximal este o manifestare a deficitului de vitamina D și mimează deficitul din bolile musculare primare. Scăderea densității osoase se asociază de obicei cu pierderea de trabecule osoase și subțierea corticalei. Aspectele radiologice caracteristice sunt: prezența unor benzi radiotransparente (zonele Looser sau pseudofracturi) de câțiva milimetri până la câțiva centimetri în lungime, de obicei orientate perpendicular pe suprafața femurului, pelvisului sau scapulei. Modificările nivelurilor serice ale calciului, fosforului,  $25(\text{OH})\text{D}$  și  $1,25(\text{H})_2\text{D}$  sunt variabile, în funcție de cauză. Testul cel mai specific pentru deficitul de vitamină D la un individ altfel sănătos este scăderea nivelului seric al  $25(\text{OH})\text{D}$ . Chiar și un deficit modest al vitaminei D determină hiperparatiroidism secundar compensator caracterizat prin creșterea nivelului PTH-ului al fosfatazei alcaline, hiperfosfaturie și scăderea fosfaților serici. În osteomalacia avansată, hipocalcemia apare din cauza afectării mobilizării calciului din oasele demineralizate. Nivelul  $1,25\text{-Dihidroxivitamină D}$  poate fi normal sau crescut, reflectând activarea  $1\alpha\text{-hidroxilazei}$ .

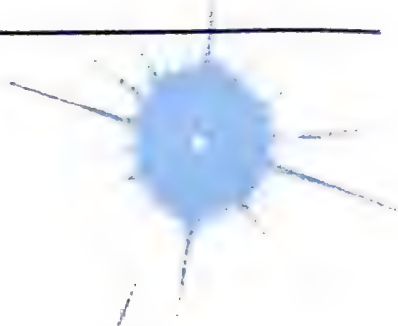
### TRATAMENT

#### Osteomalacie

În osteomalacia determinată de deficitul de vitamină D [ $25(\text{OH})\text{D}$  seric  $< 50 \text{ mmol/L}$  ( $< 20 \text{ mg/mL}$ )], se administrează vitamină  $\text{D}_2$  (ergocalciferol) p.o., în doză de  $50\,000 \text{ UI/săptămână}$ , 8 săptămâni, apoi terapie de menținere cu  $800 \text{ UI/zi}$ . La pacienții care primesc tratament cronic cu anticonvulsivante sau care suferă de afecțiuni ale activării vitaminei D, se administrează vitamină D în doze care să mențină la niveluri normale calciul și  $25(\text{OH})\text{D}$  seric. Calcitriolul ( $0,25\text{-}0,5 \mu\text{g/zi}$  p.o.) este eficient în tratarea hipocalcemiei sau osteodistrofiei din insuficiența renală cronică. Corectarea deficitului de vitamină D trebuie coroborată cu suplimentarea calciului ( $1,5\text{-}2,0 \text{ g/zi}$  calciu elemental). Dozarea calciului seric și urinar este necesară pentru monitorizarea refacerii deficitului de vitamină D, obiectivul fiind o excreție de calciu în urina pe 24 de ore de  $100\text{-}250 \text{ mg/24 de ore}$ .

Pentru mai multe informații, vezi Bringham F.R., Demay M. B., Krane S. M., Kronenberg H. M.: Bone and Mineral Metabolism în Health and Disease, cap. 352, p. 3082; și Liorde R., Cosman F.: Osteoporosis, cap. 354, p. 3120, în HPIM-18.

## Hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia



Hiperlipoproteinemiile pot fi caracterizate prin hipercolesterolemie izolată, hipertrigliceridemie izolată sau ambele (Tabelul 189-1). Diabetul zaharat, obezitatea, consumul de alcool, hepatopatiile și hipertiroidia pot produce hiperlipoproteinemie secundară sau pot agrava o hiperlipoproteinemie subiacentă.

Analizele de laborator standard pentru evaluarea statusului lipoproteic sunt: colesterolul total, HDL-colesterolul și trigliceridele cu calcularea LDL-colesterolului [utilizând următoarea formulă:  $\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - (\text{trigliceride}/5)$ ]. Concentrația LDL-colesterolului poate fi estimată prin această metodă doar dacă trigliceridele sunt  $< 4,0 \text{ mmol/L}$  ( $< 350 \text{ mg/dL}$ ). Nivelurile LDL- și HDL-colesterolului sunt scăzute temporar, timp de câteva săptămâni, după un infarct miocardic sau afecțiuni inflamatorii acute, dar poate fi măsurat cu precizie dacă sângele este obținut în maximum opt ore de la debutul evenimentului.

### HIPERCOLESTEROLEMIA IZOLATĂ

Creșterile nivelurilor plasmatice ale colesterolului total [ $> 5,2 \text{ mmol/L}$  ( $> 200 \text{ mg/dL}$ )] în prezența unor valori normale ale trigliceridelor sunt aproape întotdeauna asociate cu creșterea concentrației plasmatice a LDL-colesterolului. Puținii pacienți care prezintă creșteri marcate ale HDL-colesterolului pot prezenta și creșterea nivelului plasmatic al colesterolului total. Creșterile LDL-colesterolului pot fi produse de defecte ale unei singure gene, afectări poligenice și de defecte secundare ale altor stări de boală.

### HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ (HF)

HF este o afecțiune genetică codominantă care apare ca rezultat al mutațiilor în genă pentru receptorul LDL-colesterolului. Nivelurile plasmatice ale LDL-colesterolului sunt crescute la naștere și rămân astfel pe tot parcursul vieții. La adulții heterozigoți netratați, nivelurile colesterolului total plasmatic variază între  $7,1$  și  $12,9 \text{ mmol/L}$  ( $275$ - $500 \text{ mg/dL}$ ). Nivelurile plasmatice ale trigliceridelor sunt de obicei normale, iar nivelul HDL-colesterolului este normal sau scăzut. Heterozigoții, în special de sex masculin, sunt predispuși la ateroscleroză accelerată și boală coronariană prematură. Xantoamele tendinoase (cel mai frecvent la nivelul tendonului lui Achile și al tendoanelor extensoare ale degetelor), xantoamele tuberoase (noduli moi, dureroși, la nivelul gleznelor și al feselor) și xantelasma (depozite mari de colesterol la nivelul pleoapelor) sunt manifestări frecvente. Homozigoții cu HF prezintă ateroscleroză care se poate manifesta în copilărie.

### DEFICITUL FAMILIAL CU APO B-100

Această boală autozomal dominantă afectează sinteza și/sau funcția apo B-100, reducând astfel afinitatea pentru receptorii LDL, cu încetinirea catabolismului LDL-colesterolului; este o fenocopie a HF.





**TABELUL 189-1 CARACTERISTICI ALE CELOR MAI FRECVENTE HIPERLIPIDEMII**

Fenotip lipidic	Lipide plasmatice, mmol/L (mg/dL)	Lipoproteine		
		Crescute	Fenotip	Semne clinice
<b>Hipercolesterolemia izolată</b>				
Hipercolesterolemia familială	Heterozigoții: colesterol total = 7-13 (275-500)	LDL	II a	Dezvoltă frecvent xantoame la maturitate și boală vasculară la 30-50 de ani
	Homozigoții: colesterol total > 13 (> 500)	LDL	II a	Dezvoltă frecvent xantoame la maturitate și boală vasculară în copilărie
Deficitul familial de apo B-100	Heterozigoții: colesterol total = 7-13 (275-500)	LDL	II a	
Hipercolesterolemia poligenică	Colesterol total = 6,9-9,0 (250-350)	LDL	II a	Frecvent asimptomatici până la apariția bolii vasculare; fără xantoame
<b>Hipertrigliceridemia izolată</b>				
Hipertrigliceridemia familială	TG = 2,8-8,5 (250-750) (plasma poate fi tulbure)	VLDL	IV	Asimptomatic; se poate asocia cu risc crescut de boală vasculară
Deficitul familial de lipoproteinlipază	TG > 8,5 (> 750) (plasma poate fi lactescentă postprandial)	Chilomicroni	I, V	Poate fi asimptomatic; se poate asocia cu pancreatită, dureri abdominale, hepatosplenomegalie
Deficitul familial de apo C II	TG > 8,5 (> 750) (plasma poate fi lactescentă postprandial)	Chilomicroni	I, V	Poate fi asimptomatic; se poate asocia cu pancreatită, dureri abdominale, hepatosplenomegalie

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 189-1** CARACTERISTICI ALE CELOR MAI FRECVENTE HIPERLIPIDEMII (CONTINUARE)

Fenotip lipidic	Lipide plasmaticе, mmol/L (mg/dL)	Lipoproteine		Semne clinice
		Crescute	Fenotip	
<b>Hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia</b>				
Hiperlipidemia mixtă	TG = 2,8-8,5 (250-750) Colesterol total = 6,5-13,0 (250-500)	VLDL, LDL	II b	Frecvent asimptomatică până când se dezvoltă boala vasculară; forma familială poate fi de asemenea prezentă la TG crescute izolat sau LDL-colesterolul crescut izolat
Diabetlipoproteinemia	TG = 2,8-5,6 (250-500) Colesterol total = 6,3-13,0 (250-500)	VLD, ILD; LDL normal	III	Frecvent asimptomatică până când se dezvoltă boala vasculară; poate prezenta xantoame palmare sau tuberoeruptive

**Notă:** colesterolul total = colesterolul liber + colesterolul esterificat. Fenotipul lipoproteinelor este redat conform clasificării Fredrickson.

**Abrevieri:** IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; TG, trigliceride; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte joasă.

**Sursă:** după Ginsberg H. N., Golberg I. J.: HPIM-15, p. 2250.



## ■ HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICĂ

Hipercolesterolemia cu valori moderate [ $< 9,1$  mmol/L ( $< 350$  mg/dL)] este rezultatul interacțiunii genelor multiple cu factorii de mediu (dietă, vârstă, activitate fizică). Nivelurile plasmatice ale HDL-colesterolului și ale trigliceridelor sunt normale, iar xantoamele sunt absente.

### TRATAMENT Hipercolesterolemia izolată

Un algoritm pentru evaluarea și tratamentul hipercolesterolemiei este redat în Fig. 189-1. Tratamentul acestor afecțiuni include: dietă cu reducerea colesterolului și inhibitori ai reductazei HMG-CoA (statine). Inhibitorii absorbției colesterolului și secheștrării biliari sau acidul nicotinic pot fi, de asemenea, necesari (Tabelul 189-2).

## ■ HIPERTRIGLICERIDEMIA IZOLATĂ

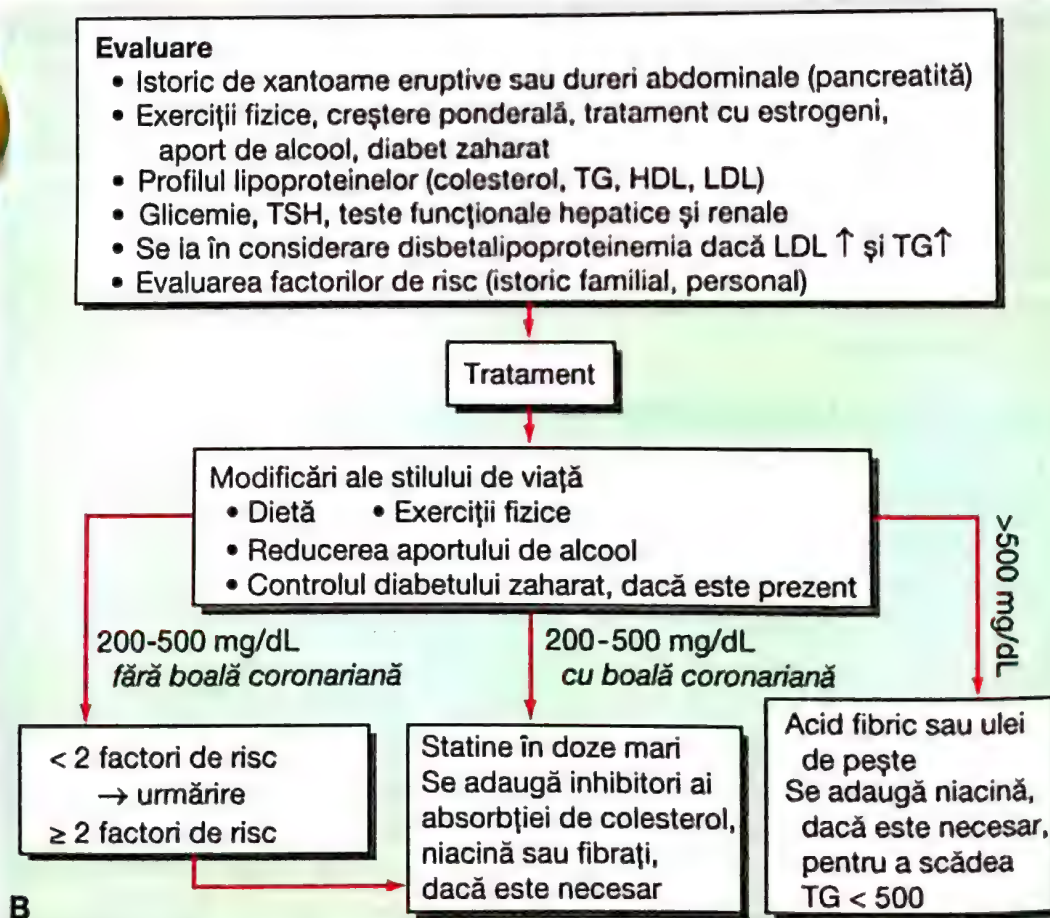
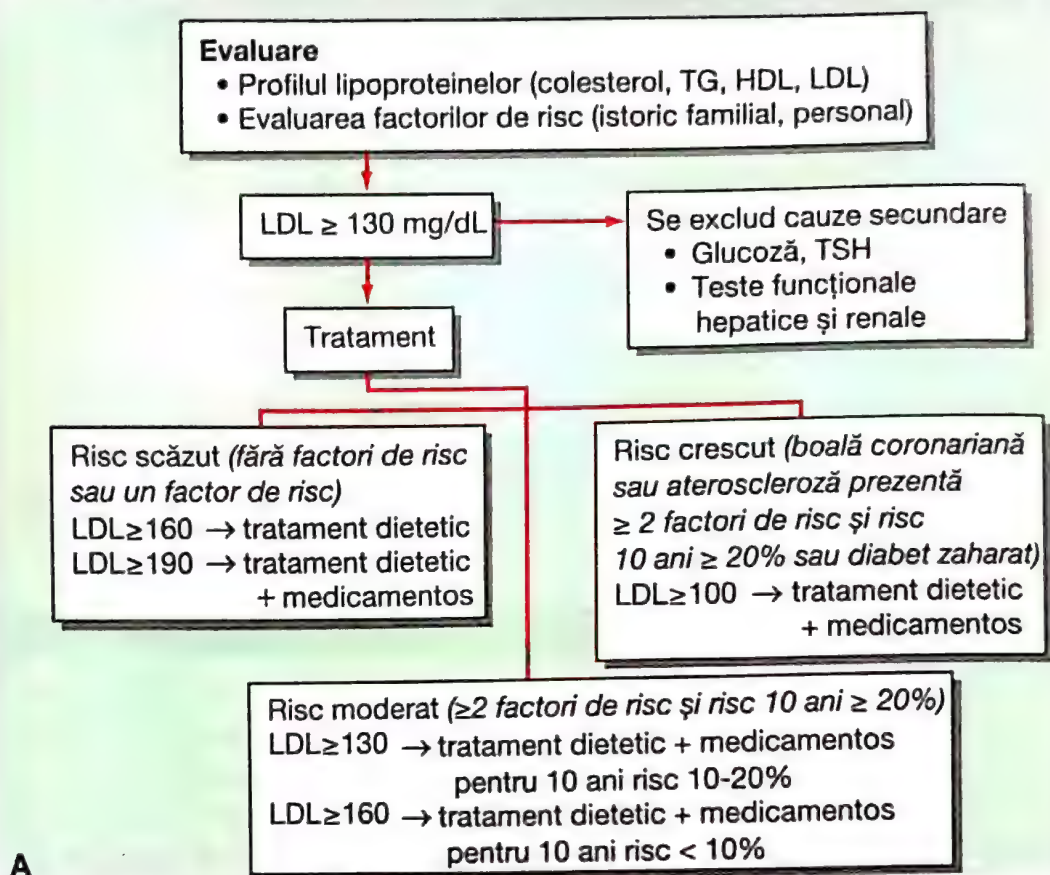
Diagnosticul de hipertrigliceridemie se stabilește prin măsurarea nivelului plasmatic de lipide după un post de o noapte ( $\geq 12$  ore). Hipertrigliceridemia la adult este definită printr-un nivel al trigliceridelor  $> 2,3$  mmol/L ( $> 200$  mg/dL). Creșterea izolată a nivelului trigliceridelor plasmatice poate fi determinată de creșterea nivelului chilomicronilor și/sau a lipoproteinelor cu densitate scăzută (VLDL). În general, plasma este clară când nivelul trigliceridelor este  $< 4,5$  mmol ( $< 400$  mg/dL) și devine tulbure când nivelul este mai mare din cauză că particulele VLDL (și/sau chilomicronii) devin suficient de mari pentru a difuza lumina. Când sunt prezenți chilomicronii, un strat cremos plutește deasupra plasmelor după depozitarea la rece câteva ore. Xantoamele tendinoase și xantelasma nu apar în hipertrigliceridemia izolată, dar pot apărea xantoamele eruptive (mici papule portocalii-roșii), pe trunchi și extremități, și lipemia retiniană (vasele retiniene devin colorate în galben-portocaliu), dacă nivelul trigliceridelor este  $> 11,3$  mmol/L ( $> 1\,000$  mg/dL). La această concentrație crescută, poate apărea pancreatita.

## ■ HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIALĂ

În această afecțiune autozomal dominantă, relativ frecventă (aproximativ 1 caz la 500 de persoane), nivelul plasmatic crescut al VLDL produce creșterea concentrației plasmatice a trigliceridelor. Obezitatea, hiperglicemia și hiperinsulinemia sunt caracteristice, iar diabetul zaharat, consumul de alcool, anticoncepționalele orale și hipotiroidismul pot exacerba afecțiunea. Diagnosticul se bazează pe triada: trigliceride plasmatice crescute [2,8-11,3 mmol/L (250-1 000 mg/dL), colesterol normal sau ușor crescut ( $> 6,5$  mmol/L ( $> 2500$  mg/dL))] și HDL-colesterol scăzut. Trebuie excluse formele secundare de hipertrigliceridemie determinate de afecțiunile enumerate mai sus înainte de a pune diagnosticul de hipertrigliceridemie familială. Identificarea unor rude de gradul întâi cu hipertrigliceridemie este utilă pentru diagnostic. De asemenea, trebuie excluse disbetalipoproteinemia familială și hiperlipidemia familială combinată, deoarece aceste două afecțiuni sunt asociate cu ateroscleroza accelerată.

## ■ DEFICITUL DE LIPOPROTEINLIPAZĂ

Această afecțiune rară, autozomal recesivă, este determinată de absența sau deficiența de lipoproteinlipază care, la rândul ei, afectează metabolismul



**FIGURA 189-1** Algoritm pentru evaluarea și tratamentul hipercolesterolemiei (A) și hipertrigliceridemiei (B). Statine, inhibitori de HMG-CoA reductază; HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; LDL, lipoproteine cu densitate scăzută; TG, trigliceride; TSH, hormonul stimulant tiroidian.



**TABELUL 189-2 MEDICAMENTE HIPOLIPEMIANTE**

Medicamente și doze	Clasa de lipoproteine afectate	Efecte secundare frecvente	Contraindicații
Inhibitori de HMG-CoA reductază	↓ cu 18-55% LDL-colesterolul	Mialgii, artralgii, ↑ transaminazelor, dispepsie	Hepatopatie acută sau cronică; risc crescut de miozită la pacienții cu insuficiență renală și la cei tratați cu fibrati
Lovastatin 20-80 mg/zi	↓ cu 730% TG		
Pravastatin 40-80 mg seara la culcare	↑ cu 5-15% HDL-colesterolul		
Sinvastatin 20-80 mg seara la culcare			
Fluvastatin 20-80 mg/zi			
Atorvastatin 10-80 mg seara la culcare			
Rosuvastatin 10-40 mg seara la culcare			
Inhibitori ai absorbției colesterolului	↓ cu 18% LDL-colesterolul	↑ Transaminazele	
Ezetinib 10 mg/zi	↓ cu 8% TG		
Rășini care leagă acizii biliari	↓ cu 15-30% LDL-colesterolul	Constipație, disconfort gastric, greață	Obstrucția tractului biliar sau ale orificiului gastric
Colestiramină 4-32 g/ti	↑ cu 10% TG		
Colestipol 5-40 g/zi	↑ cu 3-5% HDL-colesterolul		
Colesevelam 3750-4375 mg/zi			
Acid nicotinic	↓ cu 5-25% LDL-colesterolul ↓ cu 20-50% TG ↑ cu 15-35% HDL-colesterolul	Roșeață (care se ameliorează cu aspirină), disfuncție hepatică, greață, diaree, intoleranță la glucoză, hiperuremie	Ulcer peptic, hepatopatie, gută
Eliberare imediată 100 mg/zi, apoi se crește treptat la 1 g x 3/zi			
Eliberare susținută 250 mg-1,5 g x 2/zi			

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 189-2 MEDICAMENTE HIPOLIPEMIANTE (CONTINUARE)

Medicamente și doze	Clasa de lipoproteine afectate	Efecte secundare frecvente	Contraindicații
Eliberare extrinsecă 500 mg-2 g seara la culcare			
Derivații de acid fibric	↑ sau ↓ LDL	↓ absorbția altor medicamente	Boală hepatică și biliară, insuficiență renală asociată cu creșterea riscului de miozită
Gemfibrozil 600 mg x 2/zi	↓ cu 20-50% TG	↑ litogenitatea bilei, dispepsie, disfuncție hepatică, mialgie	
Fenofibrat 145 mg/zi	↑ cu 10-20% HDL-colesterol		
Ulei de pește 3-6 g/zi	↓ cu 5-10% TG	Dispepsie, diaree, miros de pește al respirației	

**Abrevieri:** HDL, lipoproteine cu densitate crescută; LDL, lipoproteine cu densitate scăzută, TG, trigliceride; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte scăzută.

chilomicronilor. Acumularea de chilomicroni în plasmă determină crize recurente de pancreatită, cu debut în copilărie; de asemenea, poate apărea hepatosplenomegalie. Ateroscleroza nu este accelerată.

#### ■ DEFICITUL DE APO C II

Această afecțiune autozomal recesivă rară este produsă de absența apo C II, un cofactor esențial al lipoproteinlipazei. Ca rezultat, chilomicronii și trigliceridele se acumulează și determină manifestări similare celor din deficitul de lipoproteinlipază.

#### TRATAMENT

##### Hipertrigliceridemia izolată

Un algoritm al evaluării și tratamentului hipertrigliceridemiei este redat în Fig. 189-1. Pacienții cu hipertrigliceridemie severă trebuie supuși unei diete fără grăsimi, la care se adaugă suplimente cu vitamine liposolubile. La pacienții cu hipertrigliceridemie moderată se restricționează aportul de grăsimi, carbohidrați și alcool. În cazul hipertrigliceridemiei familiale, se administrează derivați ai acidului fibric dacă modificările de dietă nu dau rezultate (Tabelul 189-2).

#### HIPERCOLESTEROLEMIA CU HIPERTRIGLICERIDEMIA

Creșterea concomitentă a nivelului colesterolului și al trigliceridelor este produsă prin creșterea VLDL și LDL sau a resturilor de particule VLDL.

#### ■ HIPERLIPIDEMIA MIXTĂ FAMILIALĂ (HMF)

Este o afecțiune ereditară, cu o incidență de un caz la 200 de persoane, care determină modificări variate ale lipoproteinelor, incluzând hipercolesterolemie



izolată (LDL-colesterol crescut, hipertrigliceridemie izolată (trigliceride și VLDL crescute) sau ambele. Ateroscleroza este accelerată. O dislipidemie mixtă [trigliceride plasmatice 2,3-9,0 mmol/L (200-800 mg/dL), colesterol 5,2-10,3 mmol/L (200-400 mg/dL) și HDL < 10,3 mmol/L (< 40 mg/dL) la bărbați și < 12,9 mmol/L (< 50 mg/dL) la femei] și un istoric familial de hiperlipidemie și/sau boală cardiovasculară prematură sugerează diagnosticul de HMF. De asemenea, pacienții cu HMC prezintă sindrom metabolic (Cap. 127) și poate fi dificil de diferențiat cauzele familiale de cele secundare ale hiperlipidemiei.

Toți pacienții trebuie să urmeze o dietă săracă în colesterol și grăsimi, să evite alcoolul și contraceptivele orale; pacienții la care se asociază diabetul zaharat trebuie tratați agresiv. De obicei, este necesară asocierea unui inhibitor de HMG-CoA reductază. Pentru un control optim, la mulți pacienți este necesar un al doilea medicament (inhibitor al absorbției colesterolului, miacină sau fibrat).

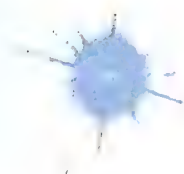
### ■ DISBETALIPOPROTEINEMIA

Această afecțiune genetică rară se asociază cu homozigotitatea pentru o variantă a apoproteinei (apo E<sub>2</sub>) care reduce afinitatea pentru receptorii LDL. Pentru ca boala să se producă, sunt necesari factori adiționali de mediu și/sau genetici. Nivelurile plasmatice ale trigliceridelor [2,8-5,6 mmol/L (250-500 mg/dL)] și ale colesterolului [6,5-13,0 mmol/L (250-500 mg/dL)] sunt crescute ca rezultat al acumulării de VLDL și al resturilor de chilomicroni. De obicei, pacienții adulți prezintă xantoame și boală coronariană și vasculară periferică prematură. Xantoamele cutanate sunt caracteristice, fiind localizate palmar sau tubereruptive. Nivelurile colesterolului și ale trigliceridelor sunt crescute. Diagnosticul se stabilește pe baza electroforezei lipoproteinelor (arătând o bandă beta) sau a unui raport VLDL (prin ultracentrifugare) al trigliceridelor totale plasmatice ≥ 0,3. Această afecțiune se asociază cu ateroscleroză accelerată. Tratamentul constă în modificări ale dietei și administrarea de inhibitori de HMG-CoA reductază, fibrați și/sau miacină. Afecțiunile asociate (diabet zaharat, obezitate sau hipotiroidia) trebuie tratate adecvat.

### ■ PROFILAXIA COMPLICAȚIILOR ATEROSCLEROZEI

Recomandările The National Cholesterol Education Program (Fig. 189-1) se bazează pe nivelurile plasmatice ale LDL-colesterolului și pe estimările altor factori de risc. Scopul, la pacienții cu risc înalt (cunoscuți cu boală coronariană sau alte boli aterosclerotice, riscul la 10 ani conform Framingham Study pentru boală coronariană > 20% sau cu diabet zaharat), este de a scădea LDL-colesterolul la < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL). La pacienții cu risc foarte înalt, studiile clinice evidențiază obținerea de beneficii suplimentare prin scăderea LDL-colesterolului la < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL). Ținta este un LDL-colesterol < 3,4 mmol/L (< 130 mg/dL) la pacienții cu doi sau mai mulți factori de risc pentru boală cardiacă aterosclerotică și un risc absolut la 10 ani de 10-20%, cu toate că poate fi luată în considerare o țintă a tratamentului de < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL). Intensitatea tratamentului medicamentos de scădere a LDL-colesterolului la pacienții cu risc înalt sau moderat ar trebui să realizeze cel puțin o scădere de 30% a nivelului LDL-colesterolului. Factorii de risc sunt: (1) bărbat cu vârsta > 45 de ani, femei cu vârsta > 55 de ani, (2) istoric familial de boală coronariană prematură (< 55 de ani la tată sau frate și < 65 de ani la mamă sau soră), (3) hipertensiune arterială (chiar dacă este bine controlată cu medicație), (4) fumat

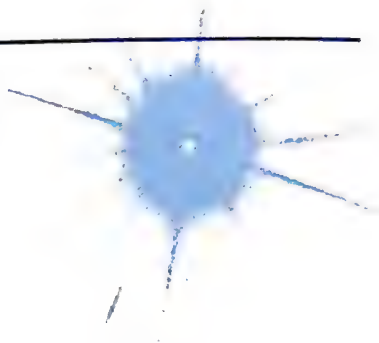
(> 10 țigări/zi) și (5) nivelul HDL-colesterolului < 1,0 mmol/L (< 40 mg/dL). Tratamentul inițial constă în dietă săracă în grăsimi și modificări ale stilului de viață, dar, adeseori, este necesar și tratament medicamentos (Tabelul 189-2).



Pentru mai multe informații, vezi Rader D. J., Hobbs H. H.: Disorders of Lipoprotein Metabolism, cap. 356, p. 3145, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 190

### Hemocromatoza, porfiriile și boala Wilson



#### HEMOCROMATOZA

Hemocromatoza este un defect de stocare a fierului în care o creștere inadecvată în absorbția intestinală a fierului duce la depunerea unor cantități excesive de fier, cu afectarea țesuturilor implicate. Manifestările clinice clasice ale hemocromatozei includ: aspect de piele bronzată, hepatopatie, diabet zaharat, artropatie, tulburări de conducere cardiacă și hipogonadism. Există două mari cauze majore ale hemocromatozei: ereditară (din cauza moștenirii unor gene mutante HFE) și secundară supraîncărcării cu fier (de obicei, din cauza eritropoiezei ineficiente, de exemplu, în talasemie sau anemie sideroblastică). HFE codează o proteină implicată în sensibilitatea celulară la fier și în reglarea absorbției intestinale a fierului. Mutațiile HFE sunt foarte frecvente la persoanele cu origine nord-europeană (unul din 10 indivizi este purtător). Heterozigoții sunt asimptomatici; homozigoții au o penetranță a bolii de aproximativ 30%. Este vorba de o încărcare progresivă cu fier, manifestările apărând după vârsta de 30-40 de ani, de obicei mai devreme la bărbați față de femei. Boala hepatică alcoolică și ingestia cronică excesivă de fier poate fi, de asemenea, asociate cu o creștere moderată a fierului hepatic și a depozitelor de fier din organism.

#### Manifestările clinice

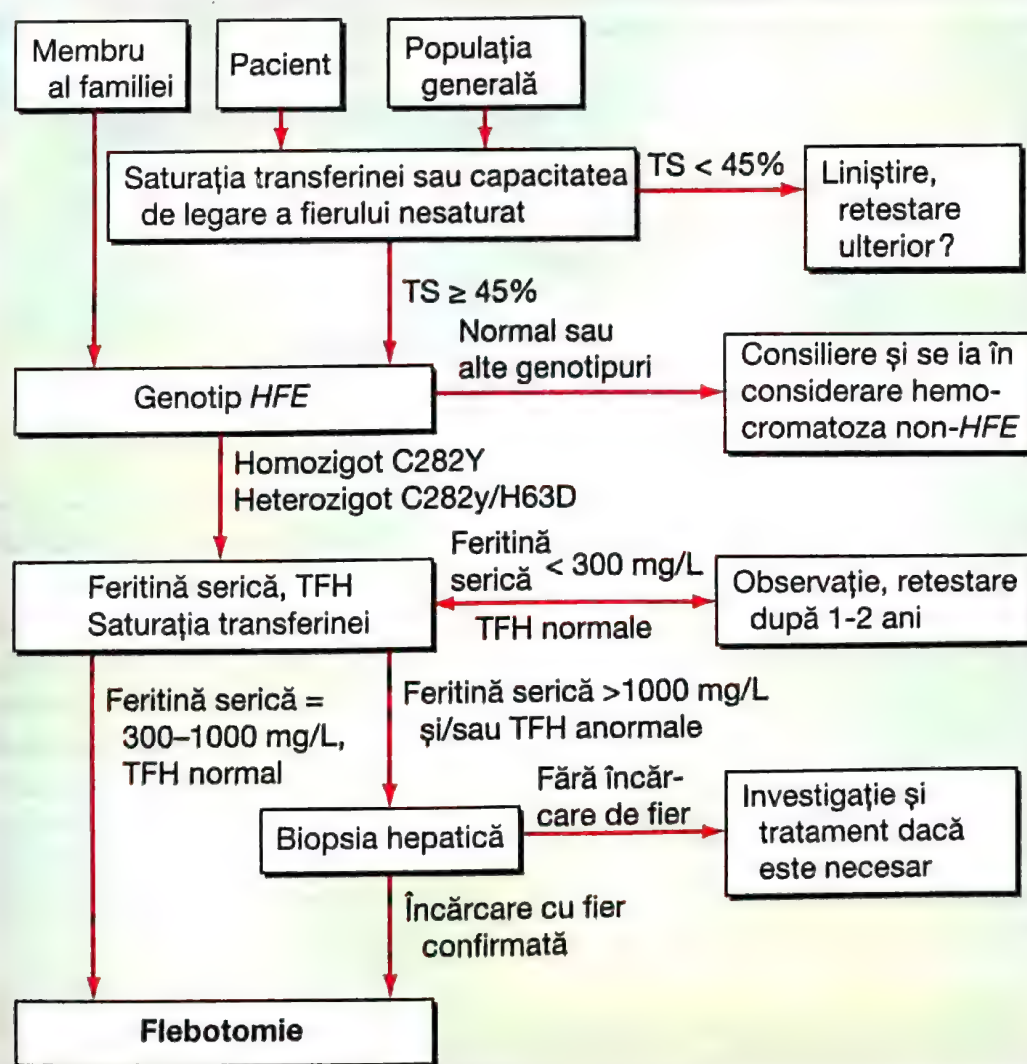
Inițial, simptomele includ: slăbiciune, oboseală, scădere în greutate, pigmentarea pielii, dureri abdominale și scăderea libidoului. Hepatomegalia apare la 95% dintre pacienți, uneori în prezența unor TFH normale. Netratată, boala hepatică evoluează la ciroză și, ulterior, la carcinom hepatocelular la aproximativ 30% dintre pacienții cu ciroză. Alte manifestări includ: aspect bronzat al pielii, diabet zaharat (65% dintre pacienți), artropatie (25-59%), aritmii cardiace și ICC (15%) și hipogonadism hipogonadotrop. Diabetul zaharat este mai frecvent la pacienții cu antecedente heredocolaterale de diabet, iar hipogonadismul poate fi o manifestare izolată timpurie. Semnele tipice ale hipertensiunii



portale și ale cirozei hepatice decompensate pot apărea tardiv în evoluția bolii. Insuficiența suprarenaliană, hipotiroidismul și hipoparatiroidismul apar rareori.

### Diagnostic

Nivelurile fierului seric, ale saturației procentuale a transferinei și ale feritinei serice sunt cunoscute. La persoanele altfel sănătoase, o saturație a transferinei serice à jeun  $> 50\%$  este anormală și sugerează homozigotitatea pentru hemocromatoză. În majoritatea cazurilor de hemocromatoză netratate, nivelul feritinei serice este foarte crescut. Dacă nivelul saturației transferinei sau al feritinei serice este anormal, trebuie efectuată testare genetică pentru hemocromatoză. Toate rudele de gradul întâi ale pacienților cu hemocromatoză trebuie evaluate pentru mutații C282Y și H63D în HFE. Biopsia hepatică poate fi necesară la indivizii afectați pentru a evalua posibilitatea existenței cirozei și pentru a cuantifica fierul tisular. În Fig. 190-1 este redat algoritmul pentru evaluarea pacientului cu posibilă hemocromatoză. Decesul la pacienții cu hemocromatoză este cauzat de insuficiența cardiacă (30%), ciroză (25%) sau de carcinom hepatocelular (30%) acesta putând apărea în pofida îndepărtării fierului.



**FIGURA 190-1** Algoritm pentru screening-ul hemocromatozei asociate cu HFE. TFH, teste funcționale hepatice; TS, saturația transferinei. (După Eijkelkamp E. J. și colab: *Can J Gastroenterol* 14:2, 2000).

**TRATAMENT****Hemocromatoză**

Tratamentul hemocromatozei implică îndepărtarea excesului de fier din corp, de obicei prin flebotomie intermitentă și tratament de susținere a organelor afectate. Deoarece unitatea de sânge conține aproximativ 250 mg de fier și circa 25 g de fier trebuie îndepărtate, flebotomia săptămânală este necesară de obicei 1 sau 2 ani. Apoi flebotomiile se efectuează pentru a menține un nivel seric al fierului de 9-18  $\mu\text{mol/L}$  (50-100  $\mu\text{g/dL}$ ). Agenții chelatori ca deferoxamina (prin injectare subcutanată, folosind o pompă portabilă) îndepărtează 10-20 mg de fier pe zi, mai puțin de jumătate din fierul mobilizat de flebotomia săptămânală. Agenții chelatori sunt indicați, totuși când flebotomia este inadecvată, ca în anemie sau hipoproteinemie. Consumul de alcool trebuie oprit. În insuficiența hepatică, poate fi necesar transplantul hepatic.

**PORFIRIILE**

Porfiriile sunt boli ereditare produse de perturbări ale biosintezei hemului. Fiecare dintre cele nouă afecțiuni determină un pattern unic de supraproducție, acumulare și excreție a produșilor intermediari rezultați din sinteza hemului. Aceste boli sunt clasificate fie ca hepatice, fie ca eritropoietice, în funcție de locul inițial unde are loc supraproducția și acumularea de precursor porfirinic sau porfirină. Manifestările clinice majore ale porfiriilor hepatice sunt cele neurologice (dureri abdominale neuropatice, neuropatii și tulburări mintale) pe când pacienții cu porfirii eritropoietice prezintă în primul rând fotosensibilitate cutanată. Pentru a exclude sau confirma variatele tipuri de porfirii sunt necesare teste de laborator. Cu toate acestea, diagnosticul definitiv necesită demonstrarea deficitului enzimatic specific sau deficitul genetic.

În continuare, vom prezenta cele mai frecvente tipuri de porfirii.

**■ PORFIRIA ACUTĂ INTERMITENTĂ**

Este o afecțiune autozomal dominantă, cu expresivitate clinică variabilă, produsă de un deficit parțial (50%) al activității hidroximetilbilan sintetazei. Are o prevalență de 1-3 cazuri la 100 000 de indivizi, dar este mult mai frecventă în anumite zone (nordul Suediei, Marea Britanie). Manifestările clinice includ: dureri abdominale colicative, vărsături, constipație, urină de culoarea vinului de Porto, tulburări neurologice și psihice. Crizele acute apar rareori înainte de pubertate și pot avea o durată de câteva zile până la câteva luni. Nu apare fotosensibilitate cutanată. Manifestările clinice și biochimice pot fi precipitate de barbiturice, anticonvulsivante, estrogeni, contraceptive orale, faza luteală a ciclului menstrual, alcool sau diete sărace în calorii. Diagnosticul este stabilit prin demonstrarea creșterii nivelurilor porfobilinogenului urinar (PBG) și ale acidului aminolevulinic (ALA) în timpul unui atac acut.

**TRATAMENT****Porfirie acută intermitentă**

Cât de repede posibil, după debutul unui atac, se administrează în perfuzie 3-4 g de hem, sub formă de hemarginat, hemalbumină sau hematină, zilnic, timp de 4 zile. Hemul inhibă ALA sintetază, reducând astfel producerea de



ALA și PBG. Administrarea i.v. de glucoză (până la 20 g/oră) sau nutriția parenterală, dacă este posibilă hrănirea pe cale orală pe termen lung, pot fi eficiente în atacurile acute. În timpul atacurilor acute, sunt recomandate analgezicele narcotice pentru ameliorarea durerilor abdominale, iar fenozinele sunt utile pentru greață, vărsături, anxietate și neliniște. Tratamentul între crize implică: aport nutrițional adecvat, evitarea medicamentelor cunoscute că exacerbează boala și tratarea promptă a altor afecțiuni și infecții intercurrente.

### ■ PORFIRIA CUTANATĂ TARDIVĂ

Este cea mai frecventă dintre porfirii (2-4 cazuri la 100 000 de persoane) și se caracterizează prin fotosensibilitate cutanată și, frecvent, afectare hepatică. Este produsă de deficitul parțial (familiar, sporadic sau dobândit) de uroporfinogen decarboxilază hepatică. Fotosensibilitatea produce pigmentare facială, fragilitate cutanată crescută, eritem, leziuni veziculare și ulcerative (care afectează de obicei fața, fruntea și antebrațele). Nu se observă manifestări neurologice. Un număr de factori contribuie la apariția acestei afecțiuni: excesul de alcool, fier și estrogeni. Pacienții cu boală hepatică au risc crescut de dezvoltare a cirozei și a carcinomului hepatocelular. Nivelurile plasmatică și urinare ale uroporfirinei și ale 7-carboxilat porfirinei sunt crescute.

#### TRATAMENT

#### Porfirie cutanată tardivă

Tratamentul inițial constă în evitarea factorilor precipitanți (alcool, estrogeni, suplimente cu fier și alte medicamente). Un răspuns complet poate fi obținut întotdeauna prin flebotomii repetate (la 1-2 săptămâni) pentru a reduce fierul hepatic. Se pot utiliza doze mici de clorochină sau hidroxiclorochină (de exemplu, 125 mg de clorochină fosfat de două ori pe săptămână) care favorizează excreția de porfirină la pacienții care nu răspund la flebotomie.

### ■ PROTOPORFIRIA ERITROPOIETICĂ

Protoporfiria eritropoietică este o afecțiune autozomal dominantă produsă de deficitul parțial de ferochelatază, ultima dintre enzimele în calea biosintezei hemului. Prevalența este de un caz la 100 000 de persoane. Porfirinele (în special porfirina IX) din eritrocitele măduvei hematopoietice sau plasmatică sunt depozitate în tegumente, determinând fotosensibilitatea cutanată, care începe de obicei în copilărie. Manifestările cutanate diferă de cele din alte porfirii; leziunile veziculare sunt mai rar întâlnite. Roșeața, tumefacția, arsurile și pruritul pot apărea în câteva minute de expunere la soare și sunt asemănătoare manifestărilor din angioedem. Simptomele par a fi disproporționate în comparație cu leziunile vizibile ale pielii. Modificările cutanate cronice includ lichenificare, pseudovezicule, fisuri labiale, modificări ale unghiilor. De obicei, funcția hepatică este normală; totuși la unii pacienți pot apărea hepatopatii sau calculi biliari. Concentrațiile protoporfirinelor sunt crescute în măduva hematogenă, eritrocitele circulante, plasmă, bilă și fecale; protoporfirina din eritrocite este ca în alte tipuri de porfirie sau boli hematologice. Nivelul urinar al porfirinelor este normal. Diagnosticul este confirmat prin identificarea mutației în gena care codifică ferocherataza.

**TRATAMENT****Protoporfiria eritropoietică**

Evitarea expunerii la soare este esențială. Administrarea orală de beta-caroten (120-180 mg/zi) îmbunătățește toleranța la lumină solară la mulți dintre pacienți. Sunt necesare ajustări de dozaj pentru a menține nivelul carotenului seric între 10 și 15  $\mu\text{mol/L}$  (600-800  $\mu\text{g/dL}$ ). Colestiramina sau cărbunele medicinal activat îmbunătățesc excreția fecală de protoporfirină. Plasmafereza sau terapia cu hem intravenos pot fi avantajoase uneori din punct de vedere clinic.

**BOALA WILSON**

Boala Wilson este o afecțiune rară, ereditară, a metabolismului cuprului, determinând acumularea toxică de cupru în ficat, creier și alte organe. Persoanele care suferă de această afecțiune prezintă mutații ale genei ATP7B, care codează o ATP-ază de transport a cuprului legată de membrană. Deficitul acestor proteine afectează excreția de cupru în bilă și incorporarea cuprului în ceruloplasmină, ducând la degradarea lui rapidă.

**Manifestări clinice**

Manifestările clinice apar cel mai frecvent în anii adolescenței mijlocii, dar pot apărea și mai târziu. Afectarea hepatică se manifestă ca: hepatită, ciroză sau decompensare hepatică. La alți pacienți, tulburările neurologice sau psihiatrice sunt primele semne clinice și sunt întotdeauna însoțite de inelele Kayser-Fleischer (depozite corneene de cupru). Pacienții pot prezenta distonie, tulburări de coordonare sau tremor; dizartria și disfagia sunt frecvente. De asemenea, pot fi prezente tulburări autonome. Hematuria microscopică este comună. La aproximativ 5% dintre pacienți, prima manifestare poate fi: amenoreea (primară sau secundară) sau avorturi spontane repetate.

**Diagnostic**

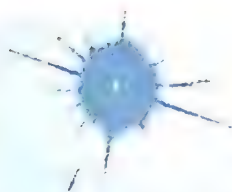
Nivelul seric al ceruloplasminei este adesea scăzut, dar poate fi normal la 10% dintre pacienți. Nivelul urinar al cuprului este crescut. Standardul de aur pentru diagnostic este un nivel crescut al cuprului la biopsia hepatică. Testarea genetică nu se practică în mod curent, deoarece pot fi responsabile mai multe gene.

**TRATAMENT****Boala Wilson**

Hepatita și ciroza compensată se tratează cu acetat de zinc (50 mg Zn elemental p.o. x 3/zi). Zincul acționează prin blocarea absorbției intestinale a zincului și activarea metalotioneinei, care leagă cuprul într-un complex netoxic. În cazul pacienților cu ciroză decompensată, se recomandă chelatorul trienten (500 mg p.o. x 2/zi) plus zinc (administrat la o oră distanță pentru a evita chelarea zincului în lumenul intestinal), deși, în cazul decompensării hepatice severe, trebuie să se ia în considerare transplantul hepatic. Ca terapie neurologică inițială, se recomandă trientin și zinc timp de 8 săptămâni, urmate de tratament doar cu zinc. Tetratiomolibdatul este o opțiune terapeutică alternativă pentru viitor. Penicilamina nu mai este considerată



terapia de elecție. Tratamentul cu zinc nu necesită monitorizare pentru toxicitate, iar măsurarea cuprului în urina pe 24 de ore trebuie efectuată pentru evaluarea răspunsului terapeutic. Trientinul poate induce supresia măduvei hematogene și proteinurie. În cazul terapiei de chelare, măsurarea nivelurilor serice ale cuprului liber (ajustarea cuprului seric total pentru cuprul din ceruloplasmină) mai degrabă decât a nivelurilor cuprului urinar este utilizată pentru a monitoriza răspunsul terapeutic. Tratamentul trebuie să se facă pe toată durata vieții.



Pentru mai multe informații, vezi Powell L. W.: Hemochromatosis, cap. 357, p. 3162; Desnick R. J., Balwan M.: The Porphyrrias, cap. 358, p. 3167; și Brewer G. J.: Wilson's Disease, cap. 360, p. 3138, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 191

## Examenul neurologic

## EVALUAREA STATUSULUI MINTAL

- *Gesturi minime : în timpul discuției, identificați dificultățile de comunicare și determinați dacă pacientul își reamintește și înțelege evenimentele petrecute recent și în trecut.*

Examinarea statusului mintal are loc de îndată ce medicul începe să observe și să vorbească cu pacientul. Obiectivul acestui examen este de a evalua atenția, orientarea, memoria, înțelegerea, judecata și gândirea abstractă. Atenția este testată solicitându-i pacientului să răspundă de fiecare dată la un item specific dintr-o listă. Orientarea se testează întrebând pacientul locația, ziua săptămânii și data. Memoria poate fi testată cerând pacientului să repete imediat o secvență de numere sau o listă de trei obiecte; memoria pe termen scurt este apreciată rugând pacientul să repete numele acelorași 3 obiecte la un anumit interval (de exemplu, 5 și 15 minute). Memoria pe termen lung este evaluată determinând cât de bine poate pacientul să relateze un istoric coerent cronologic despre boală sau evenimente personale. Fondul de informații este apreciat întrebând pacientul despre evenimente istorice importante sau datele unor evenimente curente. Evaluarea limbajului include testarea vorbirii spontane, denumirea unor componente, repetarea, cititul, scrisul și înțelegerea. De asemenea, sunt importante teste adiționale, cum ar fi: să deseneze sau să copieze un desen, să efectueze diverse calcule matematice, să interpreteze proverbe sau probleme logice, să identifice mâna dreaptă versus stânga, să numească și să identifice diverse părți ale corpului etc.

O examinare screening utilă a funcției cognitive este mini-examinarea statusului mintal (MMSE) (Tabelul 191-1).

## EXAMINAREA NERVILOR CRANIENI (NC)

- *Gesturi minime : Verificați fundurile de ochi, câmpurile vizuale, mărimea pupilei și reactivitatea, mișcările extraoculare și mișcările faciale.*

## NC I (OLFACTIV)

Se astupă fiecare nară pe rând și se cere pacientului să miroasă un stimul ușor cum ar fi săpun, pastă de dinți, cafea sau ulei de lămâie și să identifice mirosul.

## NC II (OPTIC)

Acuitatea vizuală este verificată (cu ochelari de corecție sau lentile de contact) cu ajutorul tabelului Snellen sau instrumente similare. Câmpurile vizuale sunt testate prin confruntare, testând fiecare cadran al câmpului vizual pentru fiecare ochi în parte. Cea mai bună metodă este de a așeza pacientul cu fața la medic, la o distanță de aproximativ 0,6-1,0 m, se acoperă pe rând fiecare ochi al pacientului, ochiul care rămâne neacoperit își fixează privirea pe nasul medicului. Apoi un mic obiect de culoare albă (de exemplu, un aplicator de tampon) este mișcat lent de la periferia câmpului către centru, până când este văzut de pacient.



**TABELUL 191-1 MINI-EXAMINAREA STATUSULUI MINTAL (MMSE)**

	Puncte
<b>Orientare</b>	
Numiți: anotimpul/data/ziua/luna/anul	5 (1 pentru fiecare)
Numiți: spitalul/etajul/orașul/județul/țara	5 (1 pentru fiecare)
<b>Înregistrarea informațiilor</b>	
Se identifică trei obiecte după nume și rugați pacientul să le repete	3 (1 pentru fiecare obiect)
<b>Atenție și calcul</b>	
Scăderi repetitive ale cifrei 7; începeți de la 100 (de exemplu, 93-86-79-72-65)	5 (1 pentru fiecare scadere)
<b>Rememorare</b>	
Amintiți-vă cele trei obiecte prezentate mai de vreme	3 (1 pentru fiecare obiect)
<b>Limbaj</b>	
Numiți un creion și un ceas	2 (1 pentru fiecare obiect)
Repetati „Fără dacă, și sau dar“	1
Executați o comandă în trei pași (de exemplu, „luați această foaie de hârtie, împăturiți-o și așezați-o pe masă“)	3 (1 pentru fiecare comandă)
Scrieți „închideți-vă ochii“ și rugați pacientul să execute comanda scrisă	1
Rugați pacientul să scrie o propoziție	1
Rugați pacientul să copieze un desen (de exemplu, două pentagoane intersectate)	1
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>

Câmpul vizual al pacientului este comparat cu cel al medicului. Perimetria formală și examinarea tangențială a imaginii sunt folosite pentru identificarea și cartografierea defectelor vizuale mici. Fundul de ochi se examinează cu oftalmoscopul și se notează culoarea, mărimea, gradul edemului sau al măririi discului optic. Vasele de sânge retiniene trebuie verificate pentru mărimea, regularitatea lor, depresiunea arterio-venoasă la nivelul încrucișărilor, hemoragii, exsudate și anevrisme. Retina, inclusiv macula, trebuie examinată pentru pigmentare anormală și alte leziuni.

### **NC III, IV, VI (OCULOMOTOR, TROHLEAR, ABDUCENS)**

Se urmăresc mărimea, regularitatea și forma pupilelor, reacția la lumină (directă și consensuală) și convergența (pacientul urmărește cu privirea un obiect în mișcare din apropiere). Se verifică rețracția sau ptoza pleoapelor. Rugați pacientul să urmărească cu privirea mișcarea vârfului degetului dumneavoastră în plan orizontal de la stânga la dreapta și vertical, pentru fiecare ochi în parte, întâi addus complet, apoi abduc complet. Observați insuficiența mișcării complete într-o anumită direcție și prezența oscilațiilor regulate, ritmice, involuntare ale ochilor (nistagmus). Testați mișcările oculare voluntare (sacade), ca și capacitatea de urmărire a unui obiect (de exemplu, degetul examinerului)

**NC V (TRIGEMEN)**

Se palpează mușchii maseter și temporal în timp ce pacientul mușcă; se testează deschiderea maxilarelor, protruzia și mișcarea laterală contra unei rezistențe. Se examinează sensibilitatea la nivelul întregii fețe. Testarea reflexului corneean este indicată în funcție de anamneza.

**NC VII ( FACIAL)**

Se caută asimetrii ale feței în repaus și la mișcări spontane, ridicarea sprâncenelor, încrețirea frunții, închiderea ochilor, zâmbitul, încruntatul; umflarea obrazilor, fluieratul, încrețirea buzelor și contracția mușchilor bărbiei. Observați diferențele, privind mușchii faciali inferiori comparativ cu cei superiori. Gustul în cele două treimi anterioare ale limbii poate fi afectat prin leziuni ale nervului șapte proximal de chorda tympani.

**NC VIII (VESTIBULOCOHLEAR)**

Se verifică abilitatea pacientului de a auzi sunetele produse de diapazon, frecarea degetelor, ticăitul unui ceas sau vocea șoptită la o distanță specifică pentru fiecare ureche. Se testează conducerea aeriană a sunetului versus conducerea osoasă mastoidiană (Rinne) și lateralizarea la un diapazon plasat în centrul frunții (Weber). Orice problemă suspectată trebuie cercetată prin audiometrie formală. De asemenea, trebuie examinate ambele timpane.

**NC IX și X (GLOSOFARINGIAN și VAG)**

Verificați poziția și simetria palatului și a uvulei în repaus și în timpul fonației („aah”). De asemenea, se testează sensibilitatea la nivelul amigdalelor, al faringelui posterior și al limbii. Reflexul faringian („înecare”) este evaluat prin stimularea peretelui faringian posterior pe ambele părți cu un obiect bont (de exemplu, apăsătorul de limbă). Examinarea directă a corzilor vocale este necesară în anumite situații.

**NC XI (ACCESOR SPINAL)**

Se controlează ridicarea umerilor (mușchiul trapez) și rotirea capului de fiecare parte (mușchiul sternocleidomastoidian) împotriva unei rezistențe.

**NC XII (HIPOGLOS)**

Se examinează limba căutând semne de atrofie, deviație de la linia mediană în timpul protruziei, tremor, fasciculații, fibrilații și puterea limbii când împinge fața internă a celor doi obraji.

**EXAMINAREA MOTORIE**

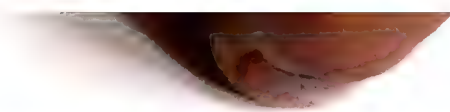
- *Gesturi minime: se caută semne de atrofie musculară și se verifică tonusul extremităților. Se evaluează puterea membrului superior, verificând mișcarea pronatorie și puterea articulației mâinii și reflexele degetelor. Se testează forța membrului inferior, rugând pacientul să meargă normal, pe călcâie și pe vârful degetelor.*

Forța musculară trebuie testată sistematic pentru mișcările majore din fiecare articulație (Tabel 191-2) și este gradată folosind o scală reproductibilă (de exemplu, 0 = nici o mișcare; 1 = tremor sau o urmă de contracție, dar nu există o mișcare asociată la nivelul articulației; (2) = mișcare prezentă, dar care nu



TABELUL 191-2 MUȘCHII ARTICULAȚIILOR

	Mușchi	Nerv	Inervație seg- mentală	Funcție
Umăr	Supraspinos	N. suprascapular	C5, C6	Abducția brațului superior
	Deltoid	N. axilar	C5, C6	Abducția brațului superior
Antebraț	Biceps	N. musculocutanat	C5, C6	Flexia antebrațului în supinație
	Brahioradial	N. radial	C5, C6	Flexia antebrațului cu brațul între pronatie și supinație
	Triceps	N. radial	C6, C7, C8	Extensia antebrațului
	Ext. radiali ai carpului	N. radial	C5, C6	Extensia și abducția mâinii în articulația pumnului
	Ext. ulnari ai car- pului	N. interosos P.	C7, C8	Extensia și abducția mâinii în articulația pumnului
	Ext. ai degetelor	N. interosos P.	C7, C8	Extensia degetelor în articulațiile metacarpofalangiene
	Supinator	N. interosos P.	C6, C7	Supinația antebrațului extins
	Flex. radiali ai carpului	N. median	C6, C7	Flexia și abducția mâinii în articulația pumnului
	Flex. ulnari ai carpului	N. ulnar	C7, C8, T1	Flexia și adducția mâinii în articulația pumnului
	Pronator teres	N. median	C6, C7	Pronația antebrațului
Articulația mâinii	Ext. ulnari ai car- pului	N. ulnar	C7, C8, T1	Extensia/adducția în articulația pumnului
	Flex. radiali ai carpului	N. median	C6, C7	Flexia/abducția în articulația pumnului



Mână	Lumbricali	N. median + N. ulnar	C8, T1	Extensia degetelor în articulația PIP, cu articulația metacarpofalangiană extinsă și fixată
	Interosoși	N. ulnar	C8, T1	Abducția/adducția degetelor
	Flex. ai degetelor	N. median + N. interosos A.	C7, C8, T1	Flexia degetelor
Police	Oponentul policelui	N. median	C8, T1	Atingerea bazei degetului V cu policele
	Ext. al policelui	N. interosos P.	C7, C8	Extensia policelui
	Add. al policelui	N. median	C8, T1	Adducția policelui
	Abd. al policelui	N. ulnar	C8, T1	Abducția policelui
	Flex. police br.	N. ulnar	C8, T1	Flexia policelui
Coapsă	Iliopsoas	N. femoral	L1, L2, L3	Flexia coapsei
	Gluteali	N. gluteal sup. și inf.	L4, L5, S1, S2	Abducția, extensia și rotația internă a membrului inferior
	Cvadriceps	N. femoral	L2, L3, L4	Extensia membrului inferior la nivelul genunchiului
	Adductori	N. obturator	L2, L3, L4	Adducția membrului inferior
	Popliteu	N. sciatic	L5, S1, S2	Flexia membrului inferior la nivelul genunchiului
Picior	Gastrocnemian	N. tibial	S1, S2	Flexia plantară a piciorului
	Tibial ant.	N. peronier profund	L4, L5	Dorsiflexia piciorului
	Peronieri	N. peronier profund	L5, S1	Eversia piciorului
	Tibial post.	N. tibial	L4, L5	Inversia piciorului
Degetele membrului inferior	Ext. al halucelui I.	N. peronier profund	L5, S1	Dorsiflexia halucelui



poate fi susținută împotriva gravitației; 3 = mișcare împotriva gravitației, dar nu împotriva unei rezistențe aplicate; 4 = mișcare împotriva unui anumit grad de rezistență; 5 = forța musculară normală; valoarea 4 poate fi suplimentată cu + și - pentru o gradare suplimentară). Trebuie observate viteza mișcării, capacitatea de relaxare promptă a contracției și oboseala la repetarea mișcării, ca și modificarea aspectului mușchiului, atrofia musculară, prezența contracțiilor involuntare (secuză) a unui grup de fibre muscular (fasciculații). Orice mișcare involuntară trebuie observată în repaus, în timpul menținerii posturii și în timpul acțiunii voluntare.

### REFLEXELE

- *Gesturi minime: se testează reflexul bicipital, rotulian și achilian.*

Reflexele de întindere musculară importante pentru testarea de rutină și a segmentelor măduvei spinării sunt reflexele bicipitale (C5, C6), brahioradi-ale (C5, C6) și tricipitale (C7, C8) la membrele superioare și patelare (L3, L4) și achiliene (S1, S2) la membrele inferioare. Reflexele sunt gradate conform următoarei scale: 0 = absent; 1 = prezent, dar diminuat; 2 = normal; 3 = exagerat (hiperactiv); 4 = hiperactiv cu clonus (contracții ritmice, repetitive cu menținerea în tensiune a mușchilor).

Reflexul plantar este inițiat prin trasarea, cu ajutorul unui stimul dureros, folosind de exemplu vârful unei chei, a suprafeței laterale a plantei, începând lângă călcâi și mergând spre haluce, trecând transversal peste porțiunea distală a plantei. Un răspuns anormal (semnul Babinski) constă în extensia (dorsiflexia) degetului mare al piciorului la nivelul articulației metatarsofalangiene. În unele cazuri se asociază cu abducția celorlalte degete și cu un grad variabil de flexie a gleznei, a genunchiului și a șoldului. Răspunsul normal este flexia plantei. Testarea reflexelor abdominale superficiale și a reflexului anal sunt importante în anumite situații; spre deosebire de reflexele muscular de întindere, aceste reflexe cutanate sunt absente în leziunile SNC.

### EXAMINAREA SENZORIALĂ

- *Gesturi minime: se întreabă pacientul dacă poate simți atingerea ușoară și temperatura unui obiect rece la nivelul fiecărei extremități. Se testează o dublă stimulare simultană, atingând ușor mâinile.*

De obicei, se testează sensibilitatea dureroasă (înțepare), la atingere, vibra-torie, de poziție a articulației la nivelul fiecărui membru (Fig. 191-1 și 191-2). Adesea, problemele specifice necesită evaluare mai profundă.

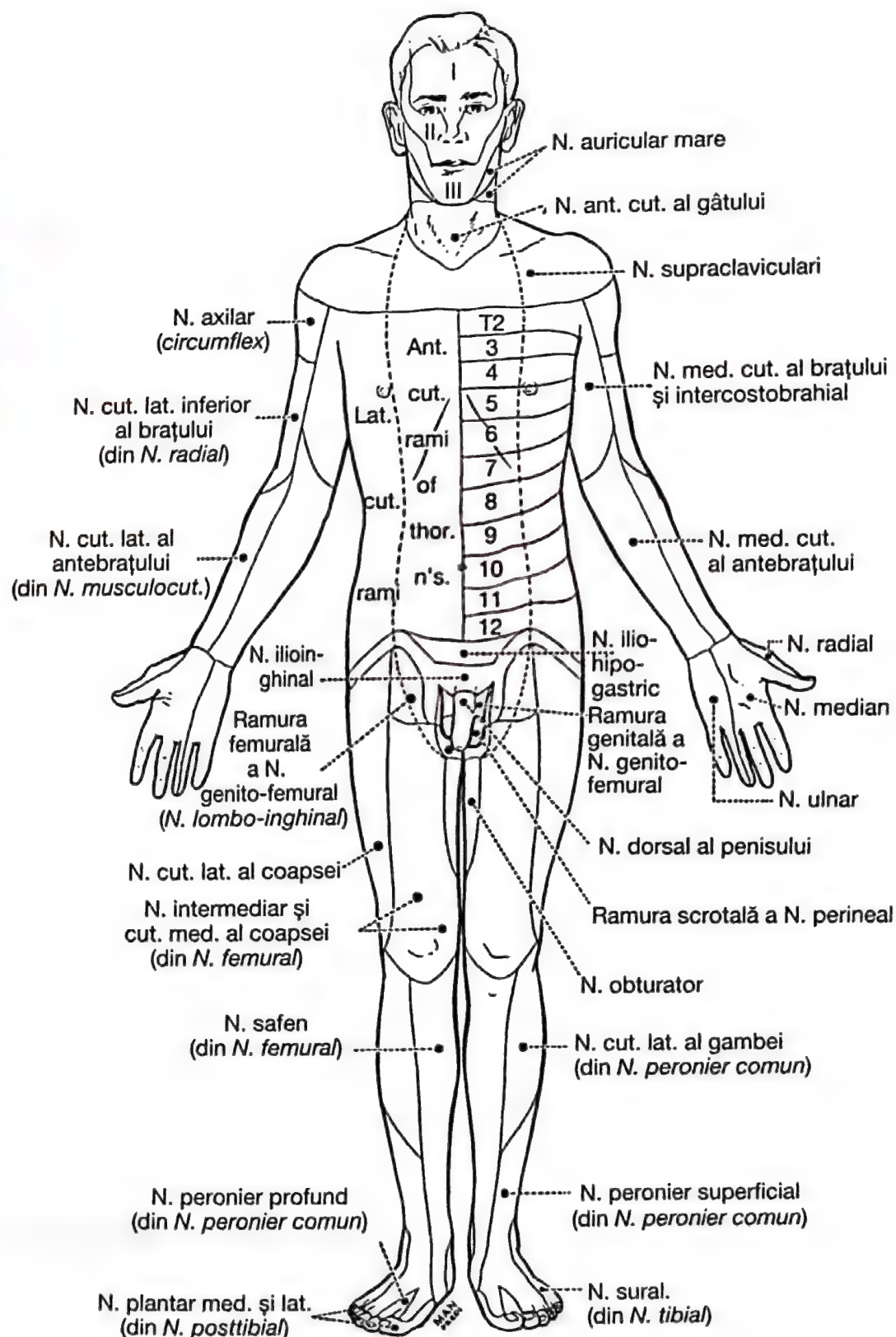
Pacienții cu leziuni cerebrale pot prezenta anomalii ale „sensibilității dis-criminative” cum ar fi capacitatea de a identifica doi stimuli aplicați simultan, capacitatea de a localiza cu exactitate stimulii, de a identifica doi stimuli plasați în apropiere unul de altul ca fiind separați (discriminare a două puncte), iden-tificarea unui obiect doar prin atingerea și manipularea lui (stereognozie) și identificarea numerelor sau a literelor scrise pe suprafața pielii (grafiestezie).

### EXAMINAREA COORDONĂRII ȘI A MERSULUI

- *Gesturi minime: se testează mișcările rapide, alternative, ale degetelor și ale picioarelor și manevra deget-nas. Se observă pacientul în timp ce merge de-a lungul unei linii drepte.*

Coordonarea este testată prin capacitatea pacientului de a duce cu exacti-tate indexul de la nas la degetul întins al examinatorului și apoi de a-și lăsa să

alunece călcâiul fiecărui picior pe membrul inferior contralateral, de la genunchi în jos, de-a lungul tibiei. De asemenea, pot fi utile teste adiționale (de exemplu, să deseneze obiecte în aer, să urmărească un deget în mișcare, să bată încet cu indexul pe extremitatea distală a policelului sau alternativ pe fiecare deget în parte. Trebuie observate capacitatea de a păstra poziția verticală stând cu picioarele apropiate și cu ochii închiși (testul Romberg), de a merge de-a lungul unei linii (mersul în tandem) și de a se întoarce.



**FIGURA 191-1** Distribuția cutanată a nervilor periferici. (Reprodus cu permisiune din W. Hamaker. B. Woodhall: *Peripheral Nerves Injuries*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)



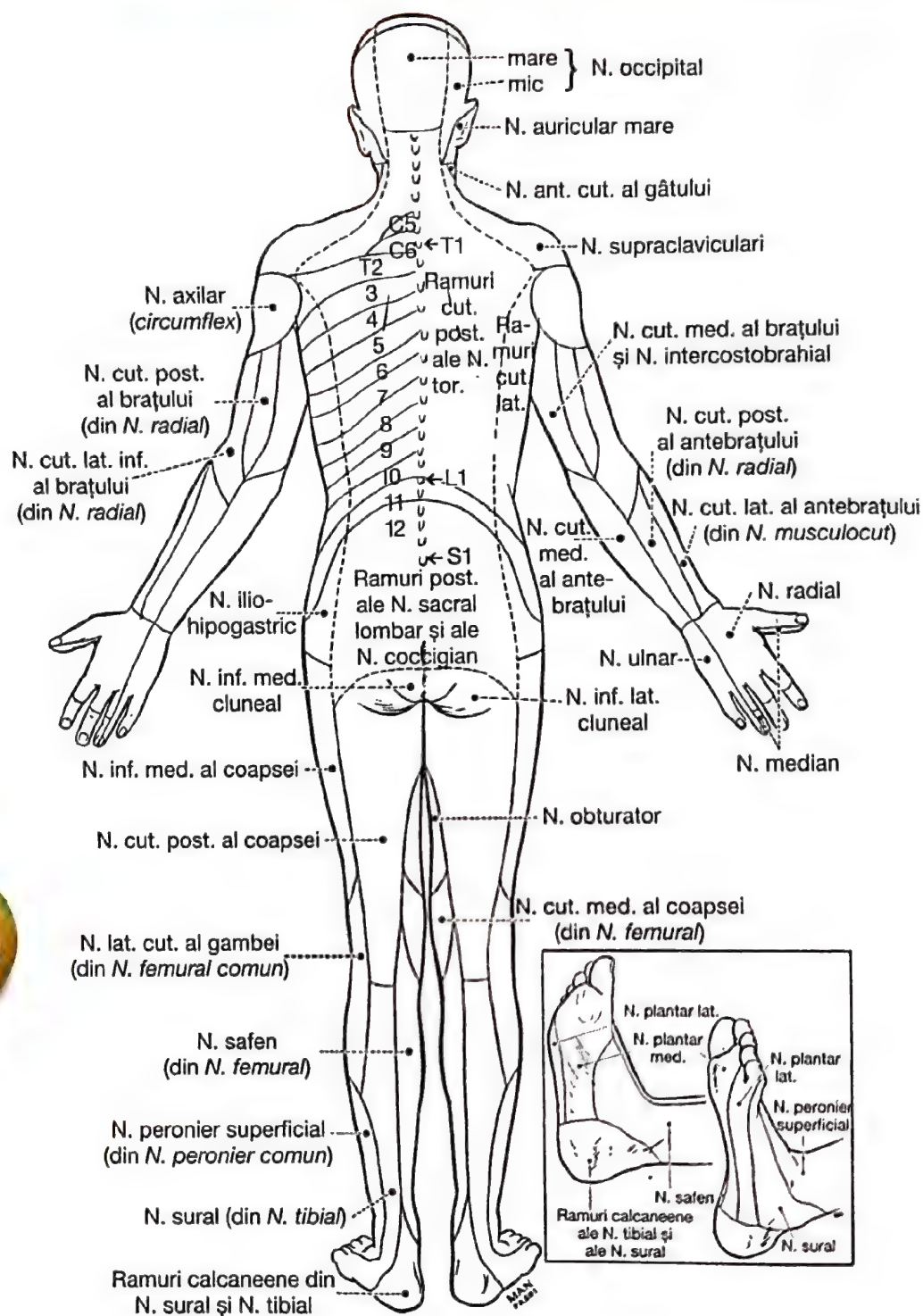
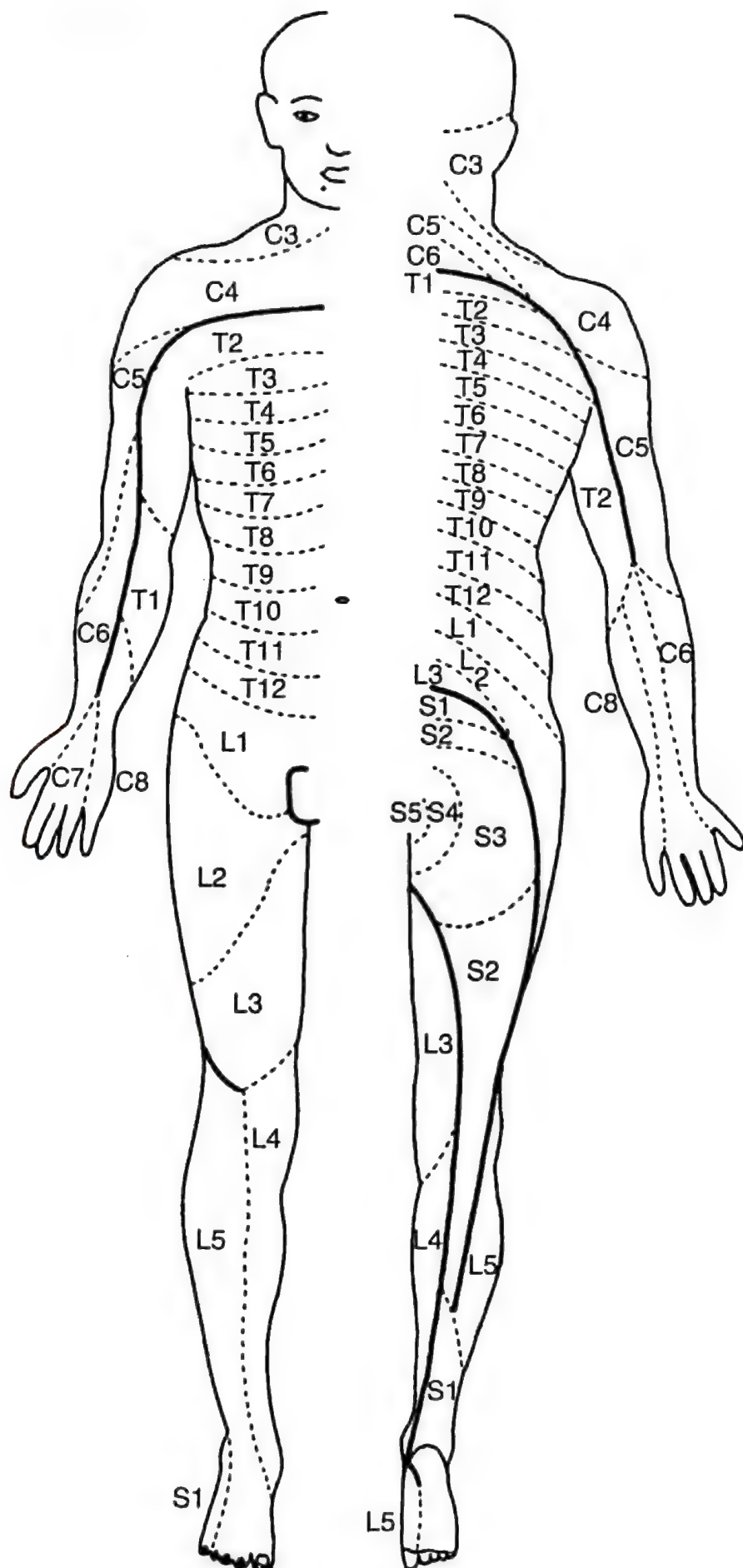


FIGURA 191-1 (Continuare)

### DIAGNOSTICUL NEUROLOGIC

Datele clinice obținute din istoric și examinare sunt interpretate pentru a ajunge la o localizare anatomică ce explică cel mai bine simptomele (Tabelul 191-3 și pentru a selecta testele de laborator cele mai potrivite, care să definească fiziopatologia leziunilor anatomice.



**FIGURA 191-2** Distribuția rădăcinilor spinale senzoriale pe suprafața corpului (dermatome). (După D. Sinclair: *Mechanisms of Cutaneous Sensation*. Oxford, UK, Oxford University Press, 1981, cu permisiune.)



**TABELUL 191-3** ELEMENTE AJUTĂTOARE PENTRU LOCALIZAREA ANATOMICA ÎN SISTEMUL NERVOS

	Semne
Encefal	Status mintal anormal sau deteriorare cognitivă Convulsii Slăbiciune unilaterală <sup>a</sup> și anomalii senzoriale care afectează capul și membrele Anomalii ale câmpului vizual Anomalii de mișcare (de exemplu, necoordonare difuză, tremor, coree)
Trunchi cerebral	Anomalii izolate ale nervilor cranieni (unice sau multiple) Slăbiciune „încrucișată” <sup>a</sup> și anomalii senzoriale la nivelul capului și al membrelor (de exemplu, slăbiciune la nivelul părții drepte a feței și a membrelor inferioare și superioare stângi)
Măduva spinării	Sensibilitate sau durere la nivelul spatelui Slăbiciune <sup>a</sup> și anomalii senzoriale care nu afectează capul Semne mixte de afectare a neuronilor motori centrali și periferici Sensibilitate corespunzătoare unui nivel al măduvei spinării Disfuncție sfincteriană
Rădăcinile nervilor spinali	Durere care iradiază în membre Slăbiciune <sup>b</sup> sau anomalii senzoriale care urmăresc distribuția rădăcinilor nervoase (vezi Fig. 191-1 și Fig. 191-2) Abolirea reflexelor
Nerv periferic	Durere la nivelul jumătății sau al extremității distale a membrelor Slăbiciune <sup>b</sup> sau anomalii senzoriale ce urmăresc distribuția nervului (vezi Figurile 25-2 și 25-3) Distribuția pierderii senzoriale în „ciorap” sau „mănușă” Abolirea reflexelor
Joncțiune neuromusculară	Slăbiciune bilaterală care include fața (ptoză, diplopie, disfagie) și porțiunea proximală a membrelor Slăbiciune musculară care se agravează la efort Sensibilitatea nu este afectată
Mușchi	Slăbiciune bilaterală proximală sau distală Sensibilitatea nu este afectată

<sup>a</sup> Slăbiciune asociată cu alte anomalii care se prezintă cu un pattern de „neuron motor central”, cum ar fi spasticitate, slăbiciunea extensorilor > flexorilor la nivelul extremității superioare și slăbiciunea flexorilor > extensorilor la nivelul extremității inferioare, hiperreflexie.

<sup>b</sup> Slăbiciune asociată cu alte anomalii care se prezintă cu un pattern de „neuron motor periferic”, cum ar fi flaciditate și hiporeflexie

Pentru mai multe informații, vezi Lowenstein D. H., Martin J. B., Hauser S. L.: *Approach to the Patient With Neurologic Disease*, cap. 367, p. 3233, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 192

## Neuroimagistica

Clinicianul care îngrijește pacienții cu simptome neurologice este pus să aleagă dintr-un număr mare de tehnici imagistice. RMN-ul este mai sensibil decât CT pentru detectarea leziunilor care afectează sistemul nervos central (SNC), mai ales cele ale măduvei spinării, ale nervilor cranieni și ale structurilor din fosa posterioară. RM de difuziune, o secvență care detectează reducerea mișcării microscopice a apei, este tehnica cea mai sensibilă pentru detectarea accidentului vascular cerebral ischemic acut și este de asemenea utilă pentru detectarea encefalitei, abceselor și bolilor prionice. Totuși, CT-ul poate fi rapid obținut și este larg disponibil, făcând din această investigație o alegere pragmatică pentru evaluarea inițială a unui pacient cu suspiciune de accident vascular cerebral acut (în special dacă este cuplat Ct-angiografia sau CT de perfuzie), hemoragii și leziuni intracraniene și la nivelul măduvei spinării. CT-ul este, de asemenea, mai sensibil decât RMN-ul pentru vizualizarea detaliilor osoase fine și este indicată în evaluare inițială a hipoacuziei de conducere, cât și a leziunilor care afectează baza și calota craniului. Mielografia convențională a fost înlocuită pe scară largă de către mielografia-CT și RMN pentru diagnosticul afecțiunilor măduvei spinării și ale canalului medular. Un număr din ce în ce mai mare de tehnici neuroradiologice intervenționale sunt disponibile, incluzând embolizarea, coiling-ul și stentarea structurilor vasculare, ca și intervențiile asupra coloanei vertebrale cum ar fi discografia, injectarea selectivă a unei rădăcini nervoase și injectarea epidurală. Angiografia convențională este rezervată în prezent pacienților la care este necesară pentru diagnostic observarea în detaliu a vaselor mici sau în cazul cărora sunt planificate terapii intervenționale. Recomandări pentru selecția inițială a testelor neuroimagistice sunt prezentate în **Tabelul 192-1**.

**TABELUL 192-1 GHID PENTRU UTILIZAREA CT-ULUI, A ULTRASONOGRAFIEI ȘI A RMN-ULUI**

Afecțiune	Tehnica recomandată
Hemoragie	
Acută parenchimatoasă	CT, RMN
Subacută/cronică	RMN
Subarahnoidian	CT, CTA, puncție lombară → angiografie
Anevrism	Angiografie > CTA, RMN-A
Infarct ischemic	
Infarct hemoragic	CT sau RMN
Infarct non-hemoragic	RMN > CT, CTA, angiografie
Disecția de arteră carotidă sau vertebrală	RMN/RMN-A
Insuficiență vertebro-bazilară	CTA, RMN/RMN-A
Stenoza arterei carotide	CTA > ultrasonografie Doppler, RMN-A

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 192-1 GHID PENTRU UTILIZAREA CT-ULUI, A ULTRASONOGRAFIEI ȘI A RMN-ULUI (CONTINUARE)**

Afecțiune	Tehnica recomandată
Suspiciunea unei leziuni cu efect de masă	
Neoplasm, primar sau metastatic	RMN + contrast
Infecție/abces	RMN + contrast
Imunosupresie asociată cu simptome de focar	RMN + contrast
Malformații vasculare	RMN ± angiografie
Afecțiuni ale substanței albe	RMN
Boala demielinizantă	RMN ± contrast
Demență	RMN > CT
Traumatisme	
Traumatisme acute	CT (fără contrast)
Leziuni de forfecare/ hemoragii cronice	RMN + ecografie
Cefalee/migrenă	CT (fără contrast)/RMN
Convulsii	
Unică, fără deficit neurologic focal	CT (?) ca screening ± contrast
Crize complexe parțiale/refractare	RMN în secvența T2W coronal
Neuropatie cranială	RMN cu contrast
Boală meningeală	RMN cu contrast
<b>Coloana vertebrală</b>	
Durere dorsală inferioară	
Fără deficit neurologic	RMN sau CT după 4 săptămâni
Cu deficite focale	RMN > CT
Stenoză spinală	RMN sau CT
Spondiloză cervicală	RMN sau mielografie CT
Infecție	RMN + contrast, CT
Mielopatie	RMN + contrast
Malformație arterio-venoasă	RMN, angiografie

**Abrevieri:** CT, tomografie computerizată; CTA, angiografie CT; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică; RMN-A, angiografie RMN; T2W, ponderație T2.

Pentru mai multe informații, vezi Dillon W. P.: Neuroimaging in Neurologic Disorders, cap. 368, p. 3240, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 193

## Convulsiile și epilepsia

*Convulsia* reprezintă un eveniment paroxistic, cauzat de o activitate neuronală anormală, excesivă sau sincronă la nivelul sistemului nervos central (SNC). *Epilepsia* este caracterizată prin convulsii *recurente*, din cauza unui proces subiacent cronic.

### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Convulsiile

**Clasificarea convulsiilor:** determinarea tipului de criză convulsivă este esențială pentru stabilirea unui diagnostic corect, pentru tratament și pentru prognostic (Tabel 193-1). Convulsiile sunt focale (parțiale) sau generalizate. *Convulsiile parțiale* sunt acele crize în care activitatea este restrânsă la o singură emisferă cerebrală, iar *convulsiile generalizate* implică simultan regiuni difuze din ambele emisfere cerebrale. Convulsiile parțiale pot fi descrise cu sau fără caracteristici discognitive în funcție de prezența afectării cognitive.

Convulsiile generalizate pot apărea ca boală primară sau ca rezultat al generalizării secundare a unei convulsii parțiale. *Convulsiile tonico-clonice* (grand mal) determină pierderea bruscă a stării de conștiență, a controlului postural, și contracția tonică a mușchilor, producând încheștarea dinților și rigiditate în extensie (faza tonică), urmate de convulsii musculare ritmice (faza clonică). În timpul crizei, pot apărea mușcarea limbii și incontinența. Pacienții își recapătă gradat starea de conștiență pe parcursul câtorva minute sau ore. Confuzia și cefaleea sunt frecvente în perioada postictală. *Absențele* (petit mal) se caracterizează prin pierderea stării de conștiență, brusc și de scurtă durată, fără pierderea controlului postural. Criza durează de obicei doar 5-10 secunde, dar poate apărea de mai multe ori pe zi. Semne motorii subtile sunt frecvente, dar automatismele complexe și activitatea clonică sunt rar întâlnite. Alte tipuri de convulsii generalizate includ: convulsiile tonice, atonice și miocloniile.

**Etiologie:** tipul de convulsie și vârsta pacientului oferă indicii importante pentru etiologie (Tabel 193-2)

### ■ EVALUAREA CLINICĂ

Anamneza amănunțită este esențială, deoarece, în multe cazuri, diagnosticul de criză convulsivă este bazat exclusiv pe elemente clinice. Diagnosticul diferențial (Tabel 193-3) include sincopa și convulsiile psihogene („pseudoconvulsii”). Examenul fizic general include căutarea semnelor de infecție, traumatism, toxice, boli sistemice, anomalii neurocutanate și boli vasculare. Anumite medicamente scad pragul convulsivant (Tabel 193-4). Asimetria la examenul neurologic sugerează tumoră cerebral, accident vascular cerebral, traumatism sau alte leziuni focale. Un algoritm de abordare este redat în Fig. 193-1.

### ■ TESTELE DE LABORATOR

Testele sanguine de rutină sunt indicate pentru a identifica etiologiile metabolice mai frecvente ale crizelor convulsive, cum ar fi dezechilibrele electrolitice, ale glucozei, ale calciului sau ale magneziului, precum și boli renale sau



**TABELUL 193-1 CLASIFICAREA CRIZELOR CONVULSIVE****1. Convulsii parțiale**

(Pot fi descrise în continuare ca având caracteristici motorii, senzoriale, vegetative, cognitive etc.)

**2. Convulsii generalizate****a. Absențe**

Tipice

Atipice

**b. Tonico-clonice****c. Clonice****d. Tonice****e. Atonice****f. Mioclonice****3. Pot fi focale, generalizate sau neclasificate**

Spasme epileptice

hepatice. Ar trebui de asemenea realizate teste pentru a identifica prezența toxinelor în sânge sau urină, mai ales dacă nu a fost identificat un factor precipitant cert. Este indicată o puncție lombară dacă există suspiciunea de infecție SNC, de exemplu meningită sau encefalită, și este obligatorie la toți pacienții infectați cu HIV, chiar în lipsa simptomelor sau a semnelor care sugerează infecția.

**ELECTROENCEFALOGRAFIA (EEG)**

Toți pacienții care au o posibilă boală convulsivantă ar trebui evaluați cu o EEG cât mai curând posibil, cu măsurarea activității electrice a creierului cu ajutorul electrozilor plasați pe scalp. Prezența *activității convulsive encefalografice* în timpul crizei evidente clinic – de exemplu, activitate anormală, repetitivă, ritmică cu debut și sfârșit rapid – stabilește cu certitudine diagnosticul. Totuși, absența electroencefalografică a activității convulsive nu exclude o boală convulsivantă. EEG-ul este întotdeauna anormal în timpul crizelor tonico-clonice generalizate. Monitorizarea continuă EEG pe o perioadă mai lungă poate fi necesară pentru captarea semnelor electrofiziologice anormale. EEG-ul poate arăta descărcări anormale în perioadele interictale care susțin diagnosticul de epilepsie și care sunt utile pentru clasificarea afecțiunilor convulsivante, alegerea medicației adecvate și determinarea prognosticului.

**IMAGISTICA CEREBRALĂ**

Toți pacienții la care crizele convulsive apar fără o explicație ar trebui să efectueze o examinare imagistică (RMN sau CT) pentru a determina dacă există o anomalie structurală subiacentă; singura potențială excepție de la această regulă este reprezentată de copiii care prezintă un istoric clar și o examinare sugestivă pentru boli convulsive generalizate, benigne, cum ar fi absențele epileptice. Utilizarea metodelor mai noi de RMN a crescut sensibilitatea pentru detectarea anomaliilor de arhitectură corticală, incluzând atrofia hipocampusului asociată cu scleroza lobului temporal medial, precum și anomalii ale migrării neuronale corticale.

**TABELUL 193-2 CAUZELE CONVULSIILOR**

Nou-născuți (< 1 lună)	<p>Hipoxia și ischemia perinatală</p> <p>Hemoragia Intracraniană și traumatismele</p> <p>Infecții acute ale SNC</p> <p>Dezechilibre metabolice (hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagneziemia, deficitul de piridoxină)</p> <p>Abstinanța la droguri</p> <p>Anomalii de dezvoltare</p> <p>Boli genetice</p>
Sugari și copii (> 1 lună și < 12 ani)	<p>Convulsiile febrile</p> <p>Bolile genetice (metabolice, degenerative, sindroame epileptice primare)</p> <p>Infecții ale SNC</p> <p>Anomalii de dezvoltare</p> <p>Traumatisme</p> <p>Idiopatice</p>
Adolescenți (12-18 ani)	<p>Traumatisme</p> <p>Boli genetice</p> <p>Infecții</p> <p>Tumori cerebrale</p> <p>Utilizarea de droguri ilicite</p> <p>Idiopatice</p>
Adulți tineri (18-35 de ani)	<p>Traumatisme</p> <p>Sevraj alcoolic</p> <p>Utilizarea de droguri ilicite</p> <p>Tumori cerebrale</p> <p>Idiopatice</p>
Adulți vârstnici (> 35 de ani)	<p>Boli cerebrovasculare</p> <p>Tumori cerebrale</p> <p>Sevraj alcoolic</p> <p>Dezechilibre metabolice (uremie, insuficiență hepatică, tulburări electrolitice, hipoglicemie, hiperglicemie)</p> <p>Boala Alzheimer și alte boli degenerative ale SNC</p> <p>Idiopatice</p>

Abrevieri: SNC, sistem nervos central



**TABELUL 193-3 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CRIZELOR CONVULSIVE**

Sincopa	Atac ischiemic tranzitor (AIT)
Sincopa vaso-vagală	AIT al arterei bazilare
Aritmie cardiacă	Tulburări de somn
Valvulopatie cardiacă	Narcolepsia/cataplexia
Insuficiență cardiacă	Miocloniile de somn benigne
Hipotensiune arterial ortostatică	Tulburări de mișcare
Afecțiuni psihologice	Ticuri
Convulsii psihogene	Mioclonii nonepileptice
Hiperventilație	Coreoatetoză paroxistică
Atac de panică	Aspecte speciale la copii
Tulburări metabolice	Spasmul hohotului de plâns
Blackout-uri alcoolice	Migrenă cu durere abdominală
Delirium tremens	recurentă și vărsături ciclice
Hipoglicemie	Vertij paroxistic benign
Hipoxie	Apnee
Droguri psihoactive (de exemplu, halucinogene)	Spaime nocturne
Migrenă	Somnambulism
Migrenă confuzională	
Migrenă bazilară	

**TRATAMENT Convulsiile și epilepsia**

- Tratamentul acut al convulsiilor
  - Pacientul trebuie plasat pe o parte pentru a evita aspirația.
  - Nu se introduc obiecte, de tipul apăsătorului de limbă de exemplu, între dinții încheștați.
  - Se administrează oxigen pe mască.
  - Tulburările metabolice reversibile (de exemplu, hipoglicemia, hiponatremia, hipocalcemia, sevrajul la droguri sau alcool) trebuie corectate prompt.
  - Tratamentul pentru status epilepticus este prezentat în [Cap. 23](#).
- Tratamentul pe termen lung include terapia afecțiunilor subiacente, evitarea factorilor precipitanți, terapia profilactică cu medicamente antiepileptice sau intervenție chirurgicală, abordând diferite aspecte psihologice și sociale.
- Alegerea medicamentelor antiepileptice depinde de o mulțime de factori, cum ar fi: tipul de convulsie, schema de administrare și potențialele efecte adverse ([Tabelele 193-5 și 193-6](#)).

**TABELUL 193-4** MEDICAMENTE ȘI ALTE SUBSTANȚE CE POT CAUZA CONVULSII

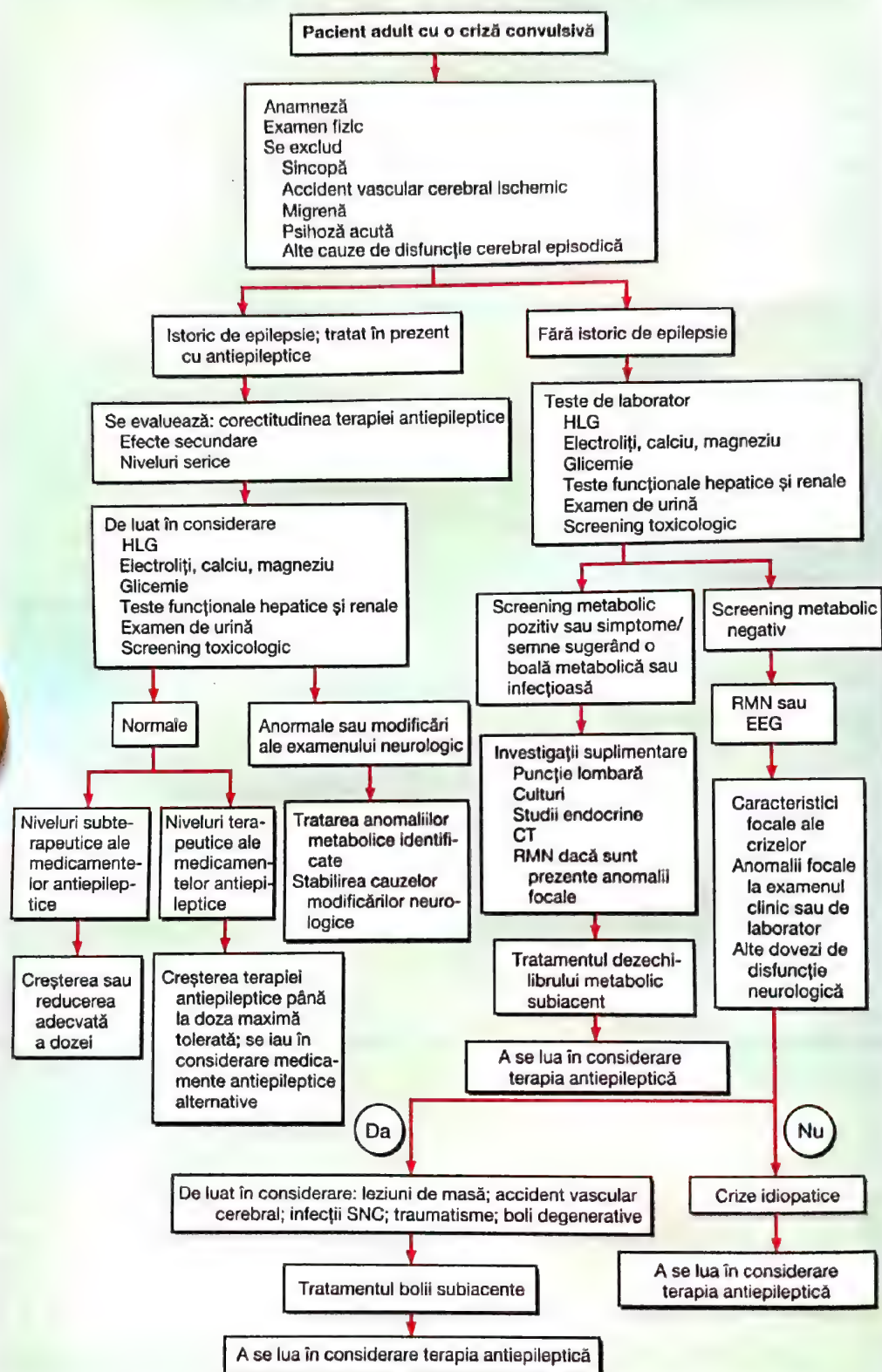
Agenti alchilanți (de exemplu, busulfan, clorambucil)	Psihotrope
Antimalarice (clorochină, meflochină)	Antidepresive
Antimicrobiene/ antivirale	Antipsihotice
$\beta$ -lactamine și compușii înrudiți	Litiu
Chinolone	Agenții de contrast radiologici
Aciclovir	Teofilina
Izoniazidă	Sevrajul la medicamente sedativ-hipnotice
Ganciclovir	Alcool
Anestezice și analgezice	Barbiturice (cu acțiune scurtă)
Meperidină	Benzodiazepine (cu acțiune scurtă)
Tramadol	Abuzul de droguri
Anestezice locale	Amfetamină
Suplimente dietetice	Cocaină
Ephedra (ma huang)	Fenciclidină
Gingko	Metilfenidat
Medicamente imunomodulatorii	Flumazenil <sup>a</sup>
Ciclosporină	
Muromonab-(CD3)	
Tacrolimus	
Interferoni	

<sup>a</sup> La pacienții dependenți de benzodiazepine.

- Scopul tratamentului este oprirea completă a convulsiilor fără efecte adverse, utilizând un singur medicament (monoterapie) și o schemă de administrare ușor de folosit de către pacient.
  - Dacă este inefficientă, doza de medicament trebuie crescută până la doza maximum tolerată, având la bază mai degrabă răspunsul clinic decât nivelul seric.
  - Dacă nici în acest caz nu se obțin rezultate pozitive, trebuie asociat un al doilea medicament, iar când se obține controlul, primul medicament este redus treptat. Unii pacienți au nevoie de două sau mai multe medicamente, deși scopul trebuie să fie monoterapia.
  - Pacienții cu anumite sindroame epileptice (de exemplu, epilepsia de lob temporal) sunt adeseori rezistenți la tratamentul medicamentos și, de aceea, se poate exciza chirurgical focarul epileptic.



## ALGORITM PENTRU PACIENTUL ADULT CU O CONVULSIE



**FIGURA 193-1** Evaluarea unui pacient adult cu o criză convulsivă. CT, tomografie computerizată; EEG, encefalogramă; HLG, hemoleucogramă; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică; SNC, sistem nervos central.

**TABELUL 193-5 DOZELE ȘI EFECTELE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE FOLOSITE FRECVENT**

Nume generic	Denumire comercială	Indicații principale	Dozele obișnuite; intervalele de administrare	Timp de înjumătățire	Interval terapeutic	Efecte adverse		
						Neurologice	Sistemică	Interacțiuni medicamentose
Fenitoina (difenilhidantoina)	Dilantin	Tonico-clonice Debut focal	300-400 mg/zi (3-6 mg/kgcorp la adult, 4-8mg/kgcorp la copil); în fiecare zi, de 2 ori/zi	24 de ore (variații mari, dependent de doză)	10-20 µg/mL	Amețeli	Hiperplazie gingivală	Niveluri crescute de izoniazidă, sulfonamide, fluoxetină
						Diplopie	Limfadenopatie	
						Ataxie Necoordonare	Hirsutism Osteomalacie	
Carbamazepina	Tegretol <sup>b</sup>  Carbatrol	Tonico-clonice  Debut focal	600-1 800 mg/zi (15-35 mg/kg corp la copil); de 2-4 ori/zi	10-17 ore	6-12 µg/ml	Confuzie	Înăsprirea feței Rash cutanat	Niveluri scăzute de medicamente inductoare enzimatic <sup>a</sup> Metabolismul folatilor alterat
						Ataxie	Anemie aplastică	
						Amețeli Diplopie	Leucopenie Iritație gastrointestinală	
						Vertij	Hepatotoxicitate  Hiponatriemie	Niveluri crescute de eritromicină, propoxifen, izoniazidă, cimetidină, fluoxetină

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 193-5 DOZELE ȘI EFECTELE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE FOLOSITE FRECVENT (CONTINUARE)**

Nume generic	Denumire comercială	Indicații principale	Dozele obișnuite; intervalele de administrare	Timp de înjumătățire	Interval terapeutic	Efecte adverse		
						Neurologice	Sistemice	Interacțiuni medicamentose
Acidul valproic	Depakene	Tonico-clonice	750-2 000 mg/zi (20-60 mg/kg corp); de 2-4 ori/zi	15 ore	50-125 µg/mL	Ataxie	Hepatotoxicitate	Niveluri scăzute de medicamente inductoare enzimatic <sup>a</sup>
	Depakote <sup>b</sup>	Absențe				Sedare	Trombocitopenie	
		Absențe atipice Mioclonice Debut focal Atonice				Tremor	Iritație gastrointestinală Creștere ponderală Alopecie tranzitorie Hiperamoniemie	
Lamotrigina	Lamictal <sup>b</sup>	Debut focal	150-500 mg/zi; de 2 ori/zi	25 de ore	Nu este stabilit	Amețeală	Rash cutanat	Niveluri scăzute de medicamentele inductoare enzimatic <sup>a</sup> și contraceptive orale
		Tonico-clonice				Diplopie	Sindromul Stevens-Johnson	
		Absențe atipice Mioclonice				Sedare		
		Sindrom Lennox-Gastaut				Ataxie Cefalee		Niveluri crescute de acidul valproic

Etosuximida	Zarontin	Absențe	750-1 250mg/zi (20-40 mg/kg corp); în fiecare zi, de 2 ori /zi	60 de ore la adult 30 de ore la copil	40-100 µg/mL	Ataxie  Letargie  Cefalee	Iritație gastrointestinală  Rash cutanat  Supresia măduvei hematopoietice	Niveluri scăzute de medicamentele inductoare enzimatic <sup>a</sup>   Niveluri crescute de acidul valproic
Gabapentina	Neurontin	Debut focal	900-2 400mg/zi; de 3-4 ori/zi	5-9 ore	Nu este stabilit	Sedare  Amețeală Ataxie Fatigabilitate	Iritație gastrointestinală  Creștere ponderală Edeme	Nu sunt cunoscute interacțiuni importante
Topiramat	Topamax	Debut focal  Tonico-clonice Sindromul Lennox-Gastaut	200-400 mg/zi; de 2 ori/zi	20-30 ore	Nu este stabilit	Încetinire psihomotorie  Sedare  Afectarea vorbirii și a limbajului Fatigabilitate  Parestezii	Calculi renali (a se evita utilizarea împreună cu alți inhibitori ai anhidrazei carbonice)  Glaucom  Pierdere ponderală  Hipohidroză	Niveluri scăzute de medicamentele inductoare enzimatic <sup>a</sup>

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 193-5 DOZELE ȘI EFECTELE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE FOLOSITE FRECVENT (CONTINUARE)

Nume generic	Denumire comercială	Indicații principale	Dozele obișnuite; intervalele de administrare	Timp de înjumătățire	Interval terapeutic	Efecte adverse		
						Neurologice	Sistemică	Interacțiuni medicamentose
Tiagabina	Gabitril	Debut focal	32-56 mg/zi; de 2-4 ori/zi	7-9 ore	Nu este stabilit	Confuzie  Sedare Depresie Amețeala Afectarea vorbirii și limbajului Parestezii Psihoză	Iritație gastrointestinală	Niveluri scăzute de medicamentele inductoare enzimatic <sup>a</sup>
Fenobarbital	Luminal	Tonico-clonice  Debut focal	60-180 mg/zi; zilnic	90 de ore (70 de ore la copii)	10-40 μg/ml	Sedare  Ataxie Confuzie Amețeală Scăderea libidoului Depresie	Rash cutanat	Niveluri crescute de către acidul valproic, fenitoina

Primidona	Mysoline	Tonico-clonice Debut focal	750-1 000 mg/zi; de 2-3 ori pe zi	Primidona, 8-15 ore	Primidona, 4-12 µg/mL	Aceleaşi ca la fenobarbital		Niveluri crescute de către acidul valproic, fenitoîna
Clonazepam	Klonopin	Absenţe  Absenţe atipice Mioclonice	1-12 mg/zi; zilnic, de 3 ori/zi	Fenobarbital 90 de ore 24-48 de ore	Fenobarbital, 10-40 µg/mL 10-70 ng/mL	Ataxie  Sedare  Letargie	Anorexie	Niveluri scăzute de către medicamentele inducătoare enzimatice <sup>a</sup>
Felbamat	Felbatol	Debut focal  Sindrom Lennox-Gastaut Tonic-clonic	2 400-3 600 mg/zi; de 3-4 ori/zi	16-22 de ore	Nu este stabilit	Insomnie  Ameţeală  Sedare Cefalee	Anemie aplastică  Insuficienţă hepatică Pierdere ponderală Iritaţie gastrointestinală	Creşte nivelurile fenitoinei, ale acidului valproic, ale metaboliţilor activi ai carbamazepinei
Levetiracetam	Kepra <sup>b</sup>	Debut focal	1 000-3 000 mg/zi; de 1-2 ori/zi	6-8 ore	Nu este stabilit	Sedare  Fatigabilitate Necoordonare Psihoză	Anemie  Leucopenie	Nu sunt cunoscute interacţiuni semnificative

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 193-5 DOZELE ȘI EFECTELE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE FOLOSITE FRECVENT (CONTINUARE)

Nume generic	Denumire comercială	Indicații principale	Dozele obișnuite; intervalele de administrare	Timp de înjumătățire	Interval terapeutic	Efecte adverse		
						Neurologice	Sistemică	Interacțiuni medicamentose
Zonisamid	Zonegran	Debut focal	200-400 mg/zi; zilnic, de 2 ori/ zi	50-68 de ore	Nu este stabilit	Sedare	Anorexie	Niveluri scăzute de către medicamentele inducătoare enzimatic <sup>a</sup>
		Tonico-clonice				Amețeală	Calculi renali	
						Confuzie Cefalee Psihoză	Hipohidroza	
Oxcarbazepina	Trileptal	Debut focal	900-2 400 mg/zi (30-45 mg/kg corp, la copil); de 2 ori/zi	10-17 ore (pentru metabolitul activ)	Nu este stabilit	Fatigabilitate	Vezi carbamazepina	Niveluri scăzute de către medicamentele inducătoare enzimatic <sup>a</sup>
		Tonico-clonice				Ataxie		
						Amețeală		Poate crește nivelul fenitoiniei
						Diplopie		
						Vertij Cefalee		

Lacosamid	Vimpat	Debut focal	200-400 mg/zi; de 2 ori pe zi	13 ore	Nu este stabilit	Amețeală Ataxie Diplopie Vertij	Iritație gastrointes- tinală Conducere cardia- că (prelungirea in- tervalului PR)	Niveluri scăzute de către medicamentele induc- toare enzimactice <sup>a</sup>
Rufinamid	Banzel	Sindrom Lennox- Gastaut	3 200 mg/zi (45 mg/kg corp la co- pil); de 2 ori pe zi	6-10 ore	Nu este stabilit	Sedare  Oboseală Amețeală  Ataxie  Cefalee Diplopie	Iritație gastrointes- tinală  Leucopenie Conducere cardia- că (prelungirea in- tervalului PR)	Niveluri scăzute de către medicamentele induc- toare enzimactice <sup>a</sup>  Niveluri crescute de că- tre acidul valproic  Poate crește nivelul fe- nitoinei

<sup>a</sup> Fenitoina, carbamazepina, fenobarbital.

<sup>b</sup> Este disponibil produsul cu eliberare prelungită.



TABELUL 193-6 SELECȚIA MEDICAȚIEI ANTIEPILEPTICE

Generalizate-debut Tonico-clonice	Parțiale	Absențe tipice	Absențe atipice, mioclonice, atonice
<b>Medicamente de primă linie</b>			
Acid valproic	Lamotrigină	Acid valproic	Acid valproic
Lamotrigină	Carbamazepină	Etosuximid	Lamotrigină
Topiramat	Oxcarbazepină		Topiramat
	Fenitoină		
	Levetiracetam		
<b>Medicamente alternative</b>			
Zonisamidă <sup>a</sup>	Topiramat	Lamotrigină	Clonazepam
Fenitoină	Zonisamidă <sup>a</sup>	Clonazepam	Felbamat
Carbamazepină	Acid valproic		
Oxcarbazepină	Tiagabină <sup>a</sup>		
Fenobarbital	Gabapentină <sup>a</sup>		
Primidonă	Lacosamidă <sup>a</sup>		
Felbamat	Fenobarbital		
	Primidonă		
	Felbamat		

<sup>a</sup> Ca terapie adjuvantă.

Pentru mai multe informații, vezi Lowenstein D. H.: Seizures and Epilepsy, cap. 369, p. 3251, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 194

### Demența

#### Demența

Demența este definită ca o deteriorare dobândită a abilităților cognitive, care duce la afectarea performanțelor în desfășurarea activităților zilnice. Memoria este abilitatea cognitivă cel mai frecvent afectată în demență; 10% dintre persoanele cu vârsta peste 70 de ani și 20-40% dintre indivizii peste 85 de ani prezintă pierderea memoriei clinic identificabilă. Sunt afectate și alte abilități mintale în demență; acestea includ vorbirea, abilitatea vizuo-spațială, efectuarea calculelor matematice, gândirea și rezolvarea unei probleme. Deficitul neuropsihiatric și social apare, de asemenea, în multe sindroame demențiale, ducând la depresie, retragere în sine, halucinații, delir, agitație, insomnie și dezinhibiție. Demența este cronică și progresivă, dar unele boli demențiale sunt statice și nemodificate, iar altele fluctuează dramatic de la o zi la alta.

## Diagnostic

Mini-examinarea statusului mintal (MMSE) este un test de screening util pentru diagnosticul demenței (Tabel 191-1). Un scor < 24 de puncte (din 30) indică necesitatea unei examinări mai detaliate cognitive și fizice. La unii pacienți cu tulburări cognitive timpurii, MMSE poate fi normală, fiind necesare teste neurofiziologice mult mai detaliate.

### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Demența

*Diagnostic diferențial:* demența are multe cauze (Tabel 194-1). Excluderea etiologiilor tratabile este esențială; cele mai frecvente diagnostice potențial reversibile sunt: depresia, hidrocefalia și dependența de alcool. Demența degenerativă majoră poate fi deosebită prin simptome, semne și caracteristici neuroimagistice (Tabel 194-2).

*Anamneza:* un debut acut al confuziei poate reprezenta delir și ar trebui să îndrepte anamneza către căutarea unor semne de intoxicație, infecție sau disfuncții metabolice (Cap. 17). O persoană în vârstă cu pierdere de memorie progresivă și lentă de-a lungul mai multor ani este probabil să sufere de boala Alzheimer (BA). O modificare a personalității, dezinhibiție și luarea în greutate sau obsesia pentru mâncare sugerează demența fronto-temporală (DFT), nu BA. DFT este sugerată, de asemenea, de elemente ca apatie, pierderea funcției executive sau anomalii progresive ale vorbirii, sau de o relativă cruțare a memoriei sau a orientării în spațiu. Diagnosticul de demență cu corpi Lewy (DCL) este sugerat de prezența precoce a halucinațiilor vizuale, parkinsonism, tendința de delir, sensibilitate la medicația psihoactivă, tulburare de comportament în somnul REM (RBD, pierderea intermitentă a atoniei din somnul REM asociată cu o stare ca de vis).

Un istoric de accident vascular cerebral sugerează demența vasculară, care este, de asemenea, întâlnită frecvent în hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, boala vasculară periferică și diabetul zaharat. Progresia rapidă a demenței asociată cu mioclonii sugerează o boală prionică, de exemplu boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ). Tulburări ale mersului sunt frecvent asociate cu demența vasculară, boala Parkinson (BP), DCL sau hidrocefalia cu presiune normală (HPN). Multipli parteneri sexuali sau utilizarea drogurilor intravenoase ar trebui să îndrepte investigația către o posibilă infecție a SNC, în special infecția cu HIV sau sifilis. Un istoric de traumatisme craniene ar putea indica un hematoma subdural cronic, demența pugilistului sau hidrocefalie cu presiune normală. Alcoolismul ar putea sugera malnutriție sau deficit de tiamină. Un istoric de intervenție chirurgicală gastrică ce a dus la pierderea factorului intrinsec poate sugera un deficit de vitamină B<sub>12</sub>. Revizuirea atentă a medicamentelor luate de către pacient, în special sedativele sau tranchilizantele, ar putea ridica ipoteza unei intoxicații medicamentoase cronice. Un istoric familial pozitiv de demență apare în cazul bolii Huntington și în formele familiale de boală Alzheimer, DFT, DCL sau în bolile prionice. Insomnia sau pierderea în greutate apar frecvent în depresia asociată cu tulburări cognitive, care poate fi cauzată de moartea recentă a unei persoane dragi.

*Examen fizic:* este esențial să se demonstreze prezența demenței; trebuie urmărite și alte semne de implicare a sistemului nervos și trebuie căutate indicii care ar putea sugera o boală sistemică ce ar putea fi responsabilă de tulburarea cognitivă. BA nu afectează sistemul motor decât târziu în cursul



**TABELUL 194-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL DEMENTEI****Cele mai frecvente cauze de demență**

Boala Alzheimer	Alcoolism <sup>a</sup>
Demența vasculară	Boala Parkinson
Multi-infarct	Intoxicație cu medicamente sau droguri <sup>a</sup>
Boala difuză a substanței albe (Binswanger)	

**Cauze mai puțin frecvente de demență**

Deficite vitaminice	Afecțiuni toxice
Tiamina (B <sub>1</sub> ): encefalopatia Wernicke <sup>a</sup>	Intoxicația cu droguri, medicamente și narcotice <sup>a</sup>
B <sub>12</sub> (degenerescența combinată subacută) <sup>a</sup>	Intoxicația cu metale grele <sup>a</sup>
Acidul nicotinic (pelagra) <sup>a</sup>	Demența de dializă (aluminu)
Insuficiențe endocrine și de alte organe	Toxine organice
Hipotiroidism <sup>a</sup>	Psihiatrice
Insuficiența adrenergică și sindromul Cushing <sup>a</sup>	Depresia (pseudodemența) <sup>a</sup>
Hipo- și hiperparatiroidismul <sup>a</sup>	Schizofrenia <sup>a</sup>
Insuficiența renală <sup>a</sup>	Reacții de conversie <sup>a</sup>
Insuficiența hepatică <sup>a</sup>	Boli degenerative
Insuficiența pulmonară <sup>a</sup>	Boala Huntington
Infecții cronice	Demența cu corpi Lewy
HIV	Paralizia supranucleară progresivă
Neurosifilis <sup>a</sup>	Degenerare multisistemică
Papovavirus (virusul JC) (leucoencefalopatia multifocală progresivă)	Ataxiile ereditare (unele forme)
Tuberculoze, fungice și cu protozoare <sup>a</sup>	Boala neuronului motor [scleroza laterală amiotrofică (SLA); unele forme]
Boala Whipple <sup>a</sup>	Demența fronto-temporală
Traumatisme craniene și distrugere cerebrală difuză	Degenerescența corticobazală
Demența pugilistului	Scleroza multiplă
Hematom subdural cronic <sup>a</sup>	Sindromul Down al adulților cu boală Alzheimer
Postanoxice	Complexul lui Guam (SLA, boală Parkinson, demență)
Postencefalite	Boli prionice (boala Creutzfeldt-Jakob și boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker)
Hidrocefalie cu presiune normală <sup>a</sup>	Diverse
Neoplasmele	Sarcoidoză <sup>a</sup>
Tumori cerebrale primare <sup>a</sup>	Vasculite <sup>a</sup>
	CADASIL etc.
	Porfirie acută intermitentă <sup>a</sup>

**TABELUL 194-1** DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL DEMENTEI (CONTINUARE)**Cauze mai puțin frecvente de demență**

Tumori cerebrale metastatice <sup>a</sup>	Crize nonconvulsive recurente <sup>a</sup>
Encefalita limbică paraneoplazică	Tulburări adiționale la copii sau adolescenți
	Neurodegenerescența asociată cu pantotenat-kinaza
	Panencefalită sclerozantă subacută
	Boli metabolice (de exemplu, boala Wilson și boala Leigh, leucodistrofiile, boli de depozitare lipidică, mutații mitocondriale)

<sup>a</sup> Demență potențial reversibilă.

**Abrevieri:** CADASIL, arteriopatie cerebrală autozomal dominantă cu infarcte subcorticeale și leucoencefalopatie.

bolii. În schimb, pacienții cu DFT dezvoltă adesea rigiditate axială, pareză supranucleară a privirii sau semne de scleroză laterală amiotrofică (SLA). În DCL, simptomele inițiale pot fi debutul unui sindrom parkinsonian (tremor de repaus, rigiditate de tip roată dințată, bradikinezie, mers rigid). Paralizia supranucleară progresivă (PSP) este asociată cu căderi inexplicabile, rigiditate axială, disfagie și deficite ale privirii pe verticală.

Deficite focale neurologice pot apărea în demența vasculară sau în cazul tumorilor cerebrale. Demența asociată cu mielopatie și neuropatie periferică sugerează un deficit de vitamina B<sub>12</sub>. O neuropatie periferică poate indica, de asemenea, un deficit de vitamine subiacent sau o intoxicație cu metale grele. Pielea uscată și rece, căderea părului și bradicardia sugerează hipotiroidism. Confuzia asociată cu mișcări repetitive stereotipe poate indica o activitate convulsivă. Hipoacuzia și deteriorarea vederii pot produce confuzie și dezorientare, care pot fi interpretate greșit ca demență. Astfel de deficite senzoriale sunt frecvente la persoanele în vârstă.

**Alegerea testelor de laborator:** nu trebuie să se treacă cu vederea o cauză reversibilă sau tratabilă, deși frecvent nu există o etiologie unică; prin urmare, un screening trebuie să cuprindă multiple teste, fiecare dintre ele având un randament mic. **Tabelul 194-3** prezintă majoritatea testelor screening pentru demență. Trebuie măsurate de rutină funcția tiroidiană, nivelul vitaminei B<sub>12</sub> și trebuie efectuat un studiu neuroimagistic (CT sau RMN). Funcția lombară nu trebuie făcută de obicei pentru evaluarea demenței, dar este indicată dacă există suspiciunea de infecție a SNC. Nivelurile de proteină tau și de amiloid Aβ<sub>42</sub> din lichidul cefalorahidian (LCR) arată diferite pattern-uri pentru diferitele forme de demență, deși sensibilitatea și specificitatea acestor măsurători nu sunt suficient de mari pentru a motiva efectuarea de rutină. EEG este rareori de ajutor, excepție făcând bolile prionice sau o boală convulsivă subiacentă fără activitate motorie. Rolul imagisticii funcționale pentru diagnosticul demenței este încă în studiu; imagistica cu secvențe specifice pentru amiloid s-a aratat promițătoare pentru diagnosticul BA. Biopsia cerebrală nu este recomandată, cu excepția diagnosticării vasculitei, a unor neoplasme potențial tratabile, a unei infecții neobișnuite sau a unor afecțiuni sistemice cum este sarcoidoza.



**TABELUL 194-2 DIFERENȚIEREA CLINICĂ A PRINCIPALELOR TIPURI DE DEMENTĂ**

Boala	Primele simptome	Statusul mintal	Neuropsihiatric	Neurologic	Imagistică
<b>BA</b>	Pierderea memoriei	Pierderi episodice de memorie	Inițial normal	Inițial normal	Atrofia cortexului entorinal și a hipocampului
<b>DFT</b>	Apatie, afectarea judecării/discernământului, a vorbirii/limbajului; hiperoralitate	Frontal/executiv, limbaj; desenarea nu este afectată	Apatie, dezinhibiție, hiperoralitate, euforie, depresie	Pareza privirii verticale; rigiditate axială, distonie, BNM	Atrofie frontală, insulară și/sau temporală; cruță lobul parietal posterior
<b>DCL</b>	Halucinații vizuale, tulburări de somn REM, delir, sindromul Capgras, parkinsonism	Desenarea și cortexul frontal/executiv; este cruțată memoria; predispoziție pentru delir	Halucinații vizuale, depresie, tulburări de somn, delir	Parkinsonism	Atrofie parietală posterioară; hipocampusul este mai mare decât în BA
<b>BCJ</b>	Demență, tulburări de dispoziție, de mișcare, anxietate	Variabil, frontal/executiv, cortical focal, memorie	Depresie, anxietate	Mioclonie, rigiditate, parkinsonism	Hipersemnal la RMN de difuzie/FLAIR a cortexului cerebral și a nucleilor bazali sau a talamusului
<b>Vasculară</b>	Adesea, dar nu întotdeauna, brusc; variabil; apatie, căderi, pareză focală	Frontal/executiv, încetinire cognitivă; poate cruța memoria	Apatie, delir, anxietate	De obicei, încetinire motorie, spasticitate; poate fi normal	Infarct cortical și/sau subcortical, afectare confluentă a substanței albe

**Abrevieri:** BA, boala Alzheimer; BCJ, boala Creutzfeldt-Jakob; BNM, boala de neuron motor; DCB, degenerescență cortico-bazală; DCL, demență cu corpi Lewy; DFT, demență fronto-temporală; PSP, paralizie supranucleară progresivă.

**BOALA ALZHEIMER**

Boala Alzheimer (BA) este cea mai frecventă cauză de demență; aproximativ 10% dintre persoanele cu vârsta peste 70 de ani au o pierdere semnificativă a memoriei, iar mai mult de jumătate dintre aceste cazuri sunt determinate de BA.

**TABELUL 194-3 EVALUAREA UNUI PACIENT CU DEMENȚĂ**

Evaluarea de rutină	Teste opționale (întite)	Teste ocazional ajutătoare
Anamneză	Teste psihometrice	EEG
Examen fizic	Radiografie toracică	Funcție paratiroidiană
Teste de laborator	Puncție lombară	Funcție suprarenaliană
Funcția tiroidiană (TSH)	Funcție hepatică	Metale grele urinare
Vitamina B <sub>12</sub>	Funcție renală	VSH
Hemoleucograma completă	Toxine urinare	Angiografie
Electroliti	HIV	Biopsie cerebrală
CT/RMN	Apolipoproteina E	SPECT
	RPR sau VDRL	PET

**Categorii de diagnostic**

Cauze reversibile	Demențe ireversibile/degenerative	Boli psihiatrice
Exemple	Exemple	Depresia
Hipotiroidism	Boala Alzheimer	Schizofrenia
Deficit de tiamină	Demența fronto-temporală	Reacții de conversie
Deficit de vitamină B <sub>12</sub>	Boala Huntington	
Hidrocefalie cu presiune normală	Demența cu corpi Lewy	
Hematom subdural	Demențe vasculare	
Infecții cronice	Leucoencefalopatii	
Tumori cerebrale	Boala Parkinson	
Intoxicație medicamentoasă		

**Boli asociate tratabile**

Depresie	Agitație
Crize convulsive	Epuizarea îngrijitorilor
Insomnie	Efecte adverse ale medicamentelor

**Abrevieri:** PET, tomografie cu emisie de pozitroni; RPR, testul rapid cu reagină plasmatică; SPECT, CT cu emisia unui singur foton; VDRL, *Veneral Disease Research Laboratory* (test pentru sifilis); VSH, viteza de sedimentare a hematiilor.



### Manifestări clinice

Modificările cognitive în cazul BA tind să urmeze un pattern caracteristic, începând cu afectarea memoriei, apoi afectarea limbajului și deficitul vizuo-spațial. În stadiile incipiente ale bolii, afectarea memoriei poate trece nerecunoscută, în parte datorită abilităților sociale; efectuarea dificilă a activităților zilnice (de exemplu, persoana nu mai poate contabiliza banii, uită de întâlniri stabilite) este remarcată de familie/prieteni. Odată ce pierderea memoriei atrage atenția pacientului sau a partenerului acestuia, sau scade sub 1,5 deviații standard față de normal la testele de memorie standardizate, boala este definită ca *afectare cognitivă ușoară* (MCI-mild cognitive impairment). Aproximativ 12% dintre indivizii cu MCI vor progresa către BA în următorii 4 ani. Dezorientarea, pierderea judecății, a puterii de concentrare, afazia și apraxia devin evidente odată cu progresia bolii. Pacientul poate fi frustrat sau nu își dă seama de deficit. În stadiul final al bolii, pacientul devine rigid, mut, incontinent și ținut la pat. Pot avea nevoie de ajutor pentru cele mai simple sarcini, cum ar fi alimentația, îmbrăcatul și realizarea toaletei corporale. De obicei, moartea apare prin malnutriție, infecții secundare, embolie pulmonară, boli cardiace sau, cel mai frecvent, prin aspirație. Durata tipică a BA este de 8-10 ani, dar evoluția poate varia de la 1 la 25 de ani.

### Patogeneză

Cei mai importanți factori de risc pentru BA sunt vârsta înaintată și istoricul familial pozitiv.

Patologie: plăcile neuritice, compuse în parte din amiloid A $\beta$ , sunt derivate din proteina precursoră a amiloidului (PPA); filamente răsucite din citoplasma neuronală, care reprezintă proteina tau ( $\tau$ ) anormal fosforilată. Alele apolipoproteinei E (apo E)  $\epsilon 4$  accelerează vârsta debutului BA și se asociază cu cazuri familiale sporadice și cu debut tardiv. Nu se recomandă testarea apo E ca test predictiv. Cauze genetice rare de BA sunt sindromul Down și mutații ale genelor PPA, ale presenilinei I și ale presenilinei II; toate par să crească producția de A $\beta$  amiloid. În prezent, sunt teste genetice pentru mutațiile presenilinei, dar se pare că sunt relevante doar în BA familială cu debut precoce.

### TRATAMENT

#### Boala Alzheimer

- BA nu poate fi vindecată și nu există medicamente cu eficiență înaltă. Obiectivul este reprezentat de utilizarea medicamentelor inhibitoare ale colinesterazei; tratamentul simptomatic al problemelor de comportament și construirea unor relații cu pacientul, membrii familiei și alți îngrijitori.
- Donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina și tacrina (tetrahidroaminoacridină) sunt medicamentele aprobate în prezent de către FDA (Food and Drug Administration) pentru tratamentul BA. Din cauza hepatotoxicității, tacrina nu mai este utilizată. Acțiunea farmacologică a donepezilului, a rivastigminei și a galantaminei este inhibarea colinesterazei, cu o creștere secundară a nivelurilor cerebrale de acetilcolină. Memantina pare să acționeze prin blocarea canalelor N-metil-D-aspartat (NMDA) suprastimulate.
  - Acești compuși au o eficiență modestă și nu aduc beneficii (sau doar puține) în stadiile tardive ale BA; sunt asociate cu o apreciere mai bună a stării pacientului de către îngrijitori și cu o scădere aparentă a ratei de declin a scorurilor obținute în urma testelor cognitive pe perioade de până la 3 ani.
  - Donepezilul (Aricept), 5-10 mg/zi p.o., are puține efecte secundare și se administrează într-o singură doză zilnică.

- Dozarea memantinei începe cu 5 mg/zi, apoi se crește treptat (timp de o lună) la 10 mg de două ori pe zi.
- Nu s-a demonstrat rolul tratamentului de substituție hormonală în profilaxia BA la femei și nici al terapiei estrogenice în BA stabilă.
- Studii randomizate ale extractelor de *Ginkgo biloba* au demonstrat că este ineficientă. S-au făcut studii prospective care au examinat rolul AINS și al statinelor, ca și al scăderii nivelului homocisteinei serice cu scopul de a încetini evoluția dementiei.
- Alte abordări experimentale vizează amiloidul, fie prin diminuarea producției, fie prin creșterea eliminării, obținută cu imunizarea pasivă cu anticorpi monoclonali.
- Depresia, frecventă în stadiile precoce de BA, răspunde la medicația antidepresivă sau la inhibitorii de colinesterază. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt frecvent folosiți datorită efectelor adverse anticolinergice reduse. Managementul tulburărilor de comportament împreună cu familia și îngrijitorii este esențial. În caz de insomnie, este utilă sedarea ușoară.
- Controlul agitației implică utilizarea de doze scăzute de medicamente antipsihotice atipice, dar studii recente au sugerat o eficiență scăzută; în plus, toate antipsihoticele au efecte adverse semnificative la pacienții vârstnici, în special complicații cardiovasculare și deces; de aceea, trebuie folosite cu grijă.
- În stadiile inițiale ale bolii, utilizarea unor caiete de notițe și postarea zilnică de memento-uri pot fi de ajutor. Bucătăriile, băile și dormitoarele trebuie să fie sigure. Pacienții trebuie să renunțe la șofat. „Epuizarea” îngrijitorilor este frecventă; plasarea pacientului într-un centru de îngrijire specializat poate fi necesară. Grupuri de suport locale și naționale, așa cum este Asociația pentru Alzheimer, sunt resurse prețioase.

## ALTE CAUZE DE DEMENTĂ

### DEMENTĂ VASCULARĂ

Demența asociată cu afecțiuni cerebrale poate fi împărțită în două categorii generale: demența multi-infarct (câteva accidente cerebrale vasculare) și demența prin afectarea difuză a substanței albe (numită și *leucoaraioză*, *encefalopatie arteriosclerotică subcorticală* sau *boalaBinswanger*) (Fig. 194-1). Spre deosebire de BA, deficitale neurologice focale, cum ar fi hemipareza, pot fi prezente încă de la debutul bolii. Tratamentul se adresează cauzelor subiacente de ateroscleroză.

### DEMENTĂ FRONTO-TEMPORALĂ

Demența fronto-temporală (DFT) apare de obicei din decada a cincea până în decada a șaptea de viață, iar în acest grup de vârstă este aproape la fel de frecventă ca BA. Spre deosebire de BA, în stadiile incipiente de DFT, predomină simptomele comportamentale. Heterogenitatea clinică este remarcabilă, pacienții prezentând un amestec, în grade diferite, de pierdere a inhibiției, demență, apraxia, parkinsonism și afectarea neuronilor motori. Poate fi sporadică sau ereditară; unele cazuri familiale sunt cauzate de mutații ale genelor *tau* sau ale *progranulinei*. Tratamentul este doar simptomatic, în prezent nefiind cunoscută nicio terapie care să încetinească progresia sau să îmbunătățească funcția cognitivă. Multe dintre comportamentele care însoțesc DFT, cum ar fi depresia,





**FIGURA 194-1** Boala difuză a substanței albe (boala Binswanger). RMN axial, T2-ponderat prin ventriculii laterali evidențiază multiple arii de semnal de intensitate înaltă care implică substanța albă periventriculară, precum și corona radiata și nucleii lentiformi (săgeți). Deși este întâlnit și la unii indivizi normali, acest aspect este mai pronunțat la pacienții cu demență de etiologie vasculară.

hiperoralitatea, compulsiile și iritabilitatea, pot fi ameliorate prin administrarea de ISRS.

### **Demența cu corpi Lewy**

Se caracterizează prin halucinații vizuale, parkinsonism, apariția fluctuantă de perioade de confuzie și luciditate, și căderi. Demența poate precede sau poate urma apariția parkinsonismului; când apare după stabilirea diagnosticului de boală Parkinson, se utilizează termenul de demență parkinsoniană (DP). Corpii Lewy sunt incluziuni citoplasmice intraneuronale. Din cauza prezenței deficitului cholinergic sever, tratamentul DCL cu compuși anticolinesterazici poate fi benefic. De asemenea, pot fi utile programe de exercițiu fizic pentru maximizarea funcției motorii, antidepresivele pentru tratarea sindroamelor depresive și, posibil, antipsihoticele în doză mică pentru a ameliora psihoza.

### **Hidrocefalia cu presiune normală (HPN)**

Este un sindrom relativ rar, cu tulburări de mers (ataxic sau apractic), demență și incontinență urinară. La unii pacienți, mersul va prezenta o îmbunătățire după

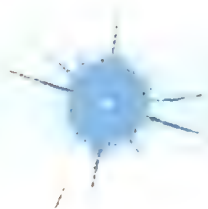
intervenția de șuntare ventriculară; demența și incontinența nu se ameliorează. Diagnosticul este dificil de pus, deoarece aspectul clinic este similar cu al altor cauze de demență, de exemplu, BA; mulți pacienți tratați pentru HPN au suferit, de fapt, de o formă de demență.

### Boala Huntington (BH)

Trăsăturile clinice ale acestei boli sunt: coreea, tulburări de comportament și tulburări executive/frontale (Cap. 59). Debutul este de obicei în decada a patra sau a cincea de viață, dar poate apărea la orice vârstă. Este o boală ereditară autozomal dominantă, cauzată de expansiunea repetițiilor trinucleotidului în gena care codează proteina huntingtină. Diagnosticul este codat prin testare genetică asociată cu sfatul genetic. Tratamentul este simptomatic, adresându-se tulburărilor de mișcare și celor comportamentale; pentru depresie, se pot administra ISRS.

### Boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ)

Bolile prionice cum este BCJ sunt boli rare (aproximativ un caz la un milion de persoane). BCJ este o afecțiune rapid progresivă asociată cu demență, semne corticale focale, rigiditate și mioclonii, producând decesul în mai puțin de un an de la apariția primelor simptome. Descărcările periodice anormale observate la EEG și anomalii corticale și ale nucleilor bazali detectate prin RMN de difuzie sunt trăsături de diagnostic unice pentru BCJ. Nu există tratament pentru BCJ.



Pentru mai multe informații, vezi Seeley W. W., Miller B. L.: Dementia, cap. 371, p. 3300, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 195

### Boala Parkinson

#### ■ CARACTERISTICI CLINICE

*Parkinsonismul* este un termen general utilizat pentru a defini un complex de simptome manifestat prin bradikinezie (încetinirea mișcărilor voluntare), cu rigiditate și/sau tremor; diagnosticul diferențial este foarte extins (Tabel 195-1). Boala Parkinson (BP) este parkinsonism idiopatic, fără dovezi de implicare neurologică extinsă. BP afectează circa un milion de indivizi în Statele Unite. Vârful vârstei de debut este la începutul decadei a șasea de vârstă, cu un timp de evoluție al bolii ce variază între 10 și 25 de ani. Tremorul apare în repaus (cu o frecvență de 4-6Hz), putând imita mișcarea de rotire a unei pilule; în mod tipic unilateral, inițial distal, implicând degetele și mâna, apare la un membru sau la un hemicorp. Alte manifestări sunt: rigiditate (determină senzația de „roată dințată” – întreruperi scurte și regulate ale rezistenței în timpul mișcărilor pasive), bradikinezie, hipomobilitatea musculaturii feței (mască facială) cu scăderea frecvenței de clipire, vorbirea șoptită (hipofonia) și sialoreea, afectarea mișcărilor alternative rapide, micrografia (scris de mână foarte mic), postura aplecată și scăderea balansării brațelor în timpul mersului, mersul târșăit,



TABELUL 195-1 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PARKINSONISMULUI

Boala Parkinson	Parkinsonism atipic	Parkinsonism secundar	Alte afecțiuni degenerative
Genetic	Atrofia multiplă sistemică	Indusă de medicamente	Boala Wilson
Sporadic	De tip cerebelar (AMS-c)	Tumora	Boala Huntington
Demența cu corpi Lewi	Tip Parkinson (AMS-p)	Infecție	Neurodegenerescența cu acumulare de fier în creier
	Paralizia supranucleară progresivă	Vasculară	
	Degenerescența ganglionară cortico-bazală	Hidrocefalia cu presiune normală	SCA 3 (ataxia spino-cerebelară)
	Demența fronto-temporală	Traumatism	Sindromul de X-fragil asociat cu ataxie-tremor-parkinsonism
		Insuficiența hepatică	
		Toxine (de exemplu, monoxid de carbon, mangan, MPTP, cianuri, hexan, metanol, carbon disulfid)	Boală prionică Distonie-parkinsonism (DYT3)
			Boala Alzheimer cu demență

Abrevieri: MPTP, 1-metil-4fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină.

dificultăți la inițierea și oprirea din mers (sunt necesari mulți pași pentru a face o întoarcere), retropulsia (tendința de cădere pe spate). BP poate fi acompaniată de o varietate de simptome non-motorii, cum ar fi depresia și anxietatea, tulburări senzoriale, ale somnului, cognitive, senzație de neliniște interioară, pierderea senzației de miros (anosmie) și tulburări vegetative. Forța musculară, reflexele osteotendinoase profunde și examenul senzorial sunt normale. Diagnosticul se bazează pe anamneză și examinare fizică; examenele neuroimagistice, EEG-ul și analiza LCR sunt de obicei normale, în conformitate cu vârsta.

## ■ FIZIOPATOLOGIE

Majoritatea cazurilor de BP apar sporadic și nu au o cauză cunoscută. Degenerarea neuronilor din pars compacta pigmentată a substanței negre din mezencefal duce la reducerea transmisiei dopaminergice la nivelul striatumului; se produce acumularea de granule de incluziune intraneurale citoplasmatiche (corpi Lewi). Cauza morții celulelor este necunoscută, dar poate rezulta din generarea de radicali liberi și a stresului oxidativ; nu s-a demonstrat încă implicarea factorilor de mediu în producerea bolii Parkinson. Formele genetice de BP sunt rare (aproximativ 5% dintre cazuri); cele mai comune sunt mutații la nivelul

genelor pentru  $\alpha$ -sinucleină sau parkină. Vârsta precoce la debut sugerează o posibilă cauză genetică a BP, deși o formă genetică (LLRK2) determină BP în același interval de vârstă ca BP sporadică și poate fi responsabilă pentru mai mult de 1% dintre toate cazurile sporadice. De asemenea, mutații la nivelul genei glucocerebrozidazei (GBA) au fost asociate cu un risc crescut de BP idiopatică.

## ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

*Parkinsonismul atipic* se referă la un grup de afecțiuni neurodegenerative care de obicei sunt asociate cu o neurodegenerescență mai extinsă decât cea din BP, incluzând: atrofia multi-sistemică (AMS), paralizia supranucleară progresivă (PSP) și degenerescența ganglionară corticobazală (DGCB). Parkinsonismul secundar se poate asocia cu medicamente (neuroleptice, ca și medicația GI cum este metoclopramidul, toate blocând dopamina), infecțiile sau expunerea la toxine (de exemplu, monoxidul de carbon sau manganul). Unele caracteristici care sugerează că parkinsonismul este determinat de alte afecțiuni, nu de BP, sunt prezentate în Tabelul 195-2.

**TABELUL 195-2** CARACTERISTICILE CARE SUGEREAZĂ ALT DIAGNOSTIC DECÂT BOALA PARKINSON

Semne/simptome	Diagnostic alternativ de luat în considerare
<b>Anamneza</b>	
Tulburări de vorbire sau de mers apărute precoce	Parkinsonism atipic
Expunerea la neuroleptice	Parkinsonism indus medicamentos
Debutul înaintea vârstei de 40 de ani	Forme genetice de BP
Boală hepatică	Boală Wilson, degenerescență hepatolenticulară non-Wilson
Halucinații apărute precoce	Demență cu corpi Lewy
Diplopia	PSP
Răspuns redus sau absent la tratament adecvat cu levodopa	Parkinsonism atipic sau vascular
<b>Examenul fizic</b>	
Demența ca prim simptom	Demență cu corpi Lewy
Hipotensiune ortostatică severă	AMS-p
Semne cerebelare severe	AMS-c
Afectarea privirii în jos	PSP
Tremor postural simetric cu frecvență mare (8-10 Hz) cu componentă kinetică importantă	Tremor esențial

**Abrevieri:** AMS-c, atrofie multiplă sistemică de tip cerebelar; AMS-p, atrofie multiplă sistemică de tip Parkinson; PSP, paralizie supranucleară progresivă.



## TRATAMENT

Boala Parkinson (vezi Fig. 195-1, Tabelul 195-3)

Scopurile terapiei în BP sunt menținerea funcției și a calității vieții, ca și evitarea complicațiilor induse de medicamente; pacienții ar trebui tratați imediat ce simptomele încep să interfereze cu funcționalitatea pacientului. Precoce în cursul bolii, bradikinezia, tremorul, rigiditatea și postura anormală răspund bine la terapia simptomatică; simptomele cognitive, hipofonia, disfuncția vegetativă și dezechilibrul tind să răspundă mai puțin.

## LEVODOPA

- Se administrează de rutină în combinație cu un inhibitor de decarboxilază pentru a preveni metabolismul periferic la dopamină și apariția simptomelor secundare ca greață și vărsături. În SUA, levodopa este combinată cu carbidopa (Sinemer).
- De asemenea, levodopa este disponibilă în formule cu eliberare controlată și în combinații (de exemplu, Stalevo) cu un inhibitor COMT (vezi în continuare).
- Levodopa este cel mai eficient tratament simptomatic pentru BP; lipsa de răspuns la tratament, în pofida unei scheme corecte, necesită reverificarea diagnosticului.
- Efectele secundare includ: greață, vărsături și hipotensiune ortostatică, ce pot fi evitate prin scăderea treptată a dozei.
- Complicațiile motorii induse de levodopa constau în fluctuații ale răspunsului motor și mișcări involuntare numite diskinezii.
- Când pacientul începe să ia medicamentul, beneficiile sunt de durată lungă; odată cu continuarea tratamentului, durata efectului benefic după o doză individuală începe să devină progresiv mai scurtă („wearing-off effect“).

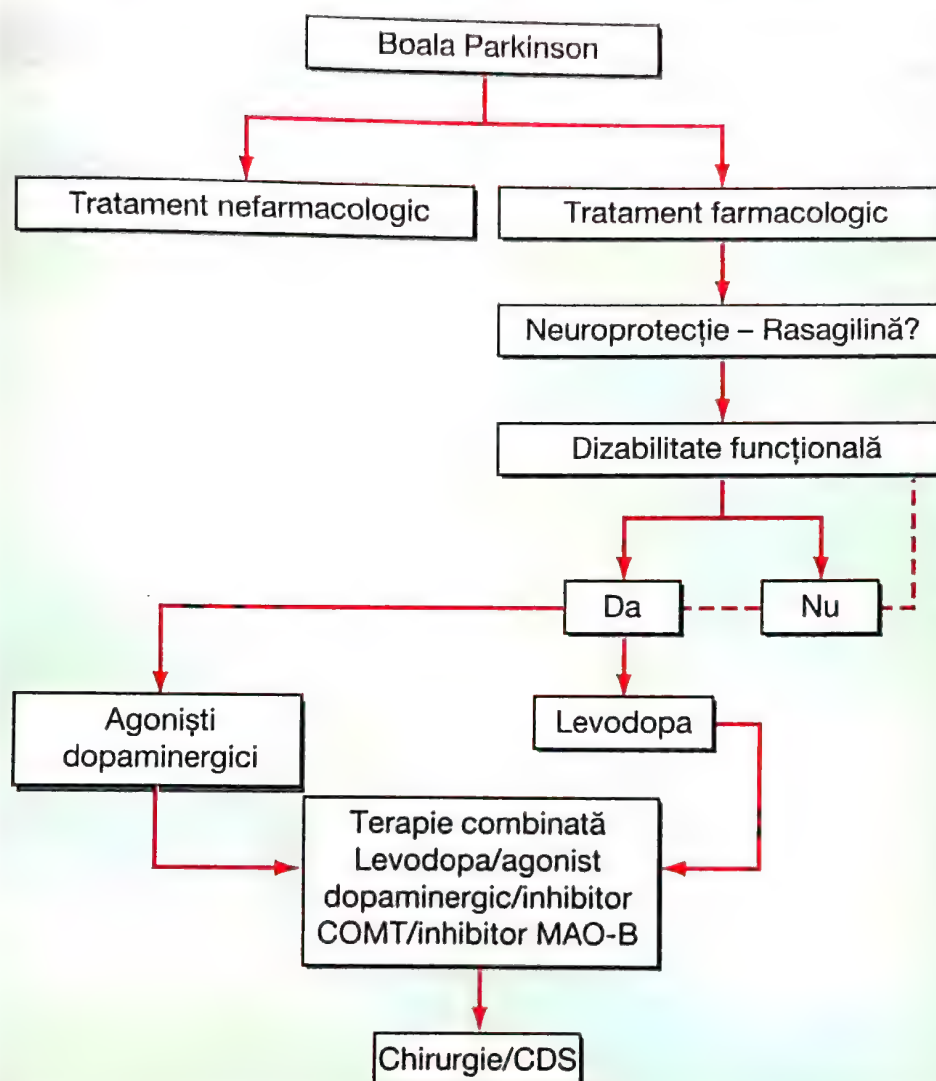
## AGONIȘTII DOPAMINERGICI

- Agoniștii dopaminergici acționează direct la nivelul receptorilor dopaminergici. În prezent, sunt folosiți frecvent agoniștii dopaminergici non-ergolinici de generația a doua.
- În comparație cu levodopa, ei au acțiune mai lungă și astfel realizează o stimulare mai uniformă a receptorilor dopaminergici; de asemenea, probabilitatea de a produce diskinezii este mai scăzută față de levodopa.
- Sunt eficienți în monoterapie și ca adjuvanți la terapia cu carbidopa/levodopa.
- Efectele secundare includ greața, vărsăturile și hipotensiunea posturală. Halucinațiile și afectarea cognitivă sunt mai frecvente în comparație cu levodopa, de aceea trebuie atenție dacă sunt administrați la pacienții > 70 de ani.
- Recent, s-a demonstrat că agoniștii dopaminergici se asociază cu tulburări de control a impulsurilor (de exemplu, tendința nestăpânită de a participa la jocuri de noroc, hipersexualitatea, tulburările de alimentație compulsivă, cumpărături compulsive).

## INHIBITORII MAO-B

- Blochează metabolismul dopaminei la nivel central și cresc concentrația neurotransmițătorului la nivelul sinapsei; în general, sunt siguri și bine tolerați.
- Acești compuși oferă un beneficiu antiparkinsonian modest când sunt folosiți în monoterapie, în stadiile precoce ale bolii.

## ALGORITM DE TRATAMENT PENTRU BOALA PARKINSON



**FIGURA 195-1** Opțiuni de tratament pentru managementul BP. Punctele importante ale deciziei sunt:

- Introducerea unei terapii neuroprotective: în prezent, nu există niciun medicament aprobat pentru neuroprotecție sau ca modulator al bolii, dar sunt câțiva agenți care au acest potențial stabilit pe baza unor studii clinice preliminare și de laborator (de exemplu, rasagilină, 1 mg/zi, coenzima Q10, 1 200 mg/zi, agoniștii dopaminergici ropirinol și pramipexol).
- Când se inițiază tratamentul simptomatic: există o tendință de inițiere a terapiei în momentul diagnosticului sau timpuriu în evoluția bolii, deoarece pacienții pot prezenta dizabilitate într-un stadiu timpuriu și există posibilitatea ca acest tratament precoce să conserve mecanismele compensatorii precoce; cu toate acestea, unii specialiști recomandă începerea tratamentului când apare o dizabilitate funcțională.
- Cu ce tratament se începe: mulți specialiști recomandă începerea tratamentului cu inhibitor MAO-B la pacienții ușor afectați datorită posibilității de efect de modificare a bolii; la pacienții tineri cu dizabilitate funcțională importantă se administrează agoniști dopaminergici pentru a reduce riscul de complicații motorii; și levodopa pentru cazurile mai grave, la vârstnici sau la cei cu afectare cognitivă.
- Managementul complicațiilor motorii: complicațiile motorii se tratează de obicei cu o combinație de medicamente pentru a încerca reducerea diskineziei și pentru a crește perioada de „on”. Când terapia medicamentoasă nu oferă un control suficient, trebuie luat în considerare tratamentul chirurgical.
- Abordări nefarmacologice: exercițiile fizice, educația și suportul trebuie luate în considerare pe parcursul bolii. (Adaptat după C. W. Olanow și colab.: *Neurology* 72:S1, 2009.)



**TABELUL 195-3** MEDICAMENTE UTILIZATE FRECVENT PENTRU TRATAMENTUL BP\*

Agent	Dozaj disponibil	Doză tipică
<b>Levodopa*</b>		
Carbidopa/levodopa	10/100, 25/100, 25/250	200-1 000 mg levodopa/zi, 2-4 ori/zi
Benserazidă/levodopa	25/100, 50/200	
Carbidopa/levodopa CR	25/100, 50/200	
Benserazidă/levodopa MDS	25/200, 25/250	
Parcopa	10/100, 25/100, 25/250	
Carbidopa/levodopa/entacapone	12,5/50/200, 18,75/75/200, 25/100/200, 31,25/125/200, 37,5/150/200, 50/200/200	
<b>Agoniști dopaminergici</b>		
Pramipexol	0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 1,5 mg	0,25-1,0 mg x 3/zi
Pramipexol ER	0,375; 0,75; 1,5; 3,0; 4,5 mg	1-3 mg/zi
Ropinirol	0,25; 0,5; 1,0; 3,0 mg	6-24 mg/zi
Ropinirol XL	2, 4, 6, 8	6-24 mg/zi
Rotigotin – plasturi	Plasturi 2-, 4-, 6-mg	4-10 mg/zi
Apomorfina SC		2-8 mg
<b>Inhibitori COMT</b>		
Entacapone	200 mg	200 mg cu fiecare doză de levodopa
Tolcapone	100, 200 mg	100, 200 mg, x 3/zi
<b>Inhibitori MAO-B</b>		
Selegilină	5 mg	5 mg x 2/zi
Rasagilină	0,5; 1,0 mg	1,0 mg QAM

\* Tratamentul trebuie individualizat. În general, tratamentul trebuie inițiat la o doză scăzută și se crește treptat până la doza optimă.

**Notă:** medicamentele nu se opresc brusc, ci doza trebuie scăzută treptat.

**Abrevieri:** COMT, catecol-O-metiltransferază; MAO-B, monoaminoxidaza tip B.

- Un studiu recent a examinat dacă aceste medicamente pot avea efect de modificare a bolii; totuși, semnificația pe termen lung nu este demonstrată.

### INHIBITORII COMT

- Când levodopa se administrează cu un inhibitor de decarboxilază, este metabolizată în principal de COMT; inhibitorii COMT cresc nivelul plasmatic al levodopei și disponibilitatea sa pentru creier.
- Atunci când sunt utilizate în asocieră cu levodopa, aceste medicamente atenuează simptomele wearing-off.

### ALTE MEDICAMENTE

- Anticolinergicele (trihexyphenidil, benztropina) sunt folosite în special pentru a controla tremorul. Utilizarea la persoanele în vârstă este limitată din cauza posibilității de inducere a disfuncției urinare, a glaucomului și, în special, a tulburărilor cognitive.
- Mecanismul de acțiune al amantadinei nu este cunoscut; s-a dovedit că amantadina are proprietăți antagoniste glutamatergice; este utilizată în special ca agent antidiskinezic la pacienții cu boală avansată. Efectele adverse ale amantadinei sunt: livedo reticularis, câștig în greutate și afectarea funcției cognitive; doza se scade treptat deoarece pacientul poate prezenta simptome de sevraj.

### TRATAMENTUL CHIRURGICAL

- În cazurile refractare de BP, trebuie luat în considerare tratamentul chirurgical.
- Utilizarea ablației chirurgicale (de exemplu, palidotomia sau talamotomia) a scăzut foarte mult din cauza introducerii stimulării cerebrale profunde (SCP) a nucleului subtalamic (NST) sau a globus pallidus intern (GPi).
- SCP este indicată în principal la pacienții care prezintă complicații motorii induse de levodopa; procedura are rezultate foarte bune la mulți pacienți.
- Contraindicațiile tratamentului chirurgical sunt: BP atipică, afectare cognitivă, boli psihice majore, comorbidități medicale semnificative și vârsta înaintată (un factor relativ).
- Procedurile chirurgicale experimentale (de exemplu, terapiile celulare, genetice și factorii trofici) sunt în prezent în studiu.

Pentru mai multe informații, vezi Olanow C. W., Schapira A. H. V.: *Parkinson's Disease and Other Extrapyrarnidal Movement Disorders*, cap. 372, p. 3317, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 196

### Tulburările ataxice

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomele și semnele ataxiei constau în tulburări ale mersului, vorbire neclară („sacadata”), vedere încetșoșată din cauza nistagmusului, tulburări de coordonare ale mâinilor și tremor intenționat (de mișcare). *Diagnostic diferențial.* Tulburările mersului, asociate cu vertij, cauzate de afecțiuni ale nervului vestibular sau labirintice, pot semăna cu instabilitatea mersului din ataxia cerebeloasă,



dar produc o senzație de mișcare, amețeală sau confuzie. Tulburările senzoriale, de asemenea, pot uneori simula dezechilibrul din boala cerebeloasă; în cazul ataxiei senzoriale, dezechilibrul se înrăutățește dramatic atunci când este înlăturat feedback-ul vizual (semnul Romberg). Rareori, slăbiciunea bilaterală a musculaturii proximale a membrilor inferioare poate mima boala cerebeloasă.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Ataxia

Cauzele sunt grupate cel mai bine prin determinarea tipului de ataxie (simetrică sau focală) și prin timpul de evoluție (Tabel 196-1). De asemenea, este important de determinat dacă ataxia este prezentă izolat sau face parte dintr-o afecțiune neurologică multisistemică. Ataxia simetrică acută este de obicei cauzată de medicamente, toxine, infecții virale sau sindrom postinfecțios (în special varicela). Ataxia simetrică subacută sau cronică este produsă de hipotiroidie, deficiențe vitaminice, infecții (boala Lyme, tabes dorsalis, boli prionice), alcool, alte toxine sau o boală ereditară (vezi mai jos). Ataxia progresivă mediată imun se asociază cu anticorpi antigliadină; biopsia intestinului subțire poate evidenția atrofia viloză asociată enteropatiei glutenice. Nivelul seric crescut de anticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic (GAD) a fost asociat cu sindromul ataxic progresiv care afectează mersul și vorbirea. Ataxia cerebelară nefamilială progresivă după vârsta de 45 de ani sugerează un sindrom paraneoplazic, fie degenerare cerebelară corticală subacută (cancer ovarian, mamă, pulmonar sau boala Hodgkin), fie opsoclonus-mioclonus (neuroblastom, cancer mamă sau pulmonar).

Ataxia unilaterală sugerează o leziune focală în emisfera cerebelară ipsilaterală sau conexiunile sale. Accidentul vascular cerebral este o cauză importantă de ataxie unilaterală. Leziunile de masă rezultate în urma hemoragiei cerebelare sau edemul din infarctul cerebelar pot comprima structurile trunchiului cerebral, producând alterarea stării de conștiință și semne pontine ipsilaterale (pupile mici, paralizie de nerv cranian șase sau șapte); ataxia membrilor poate să nu fie semnificativă. Alte afecțiuni care pot produce ataxie asimetrică sau focală sunt: tumorile, scleroza multiplă, leucoencefalopatia multifocală progresivă (imunodeficiență) și malformații congenitale.

#### ■ ATAXIILE EREDITARE

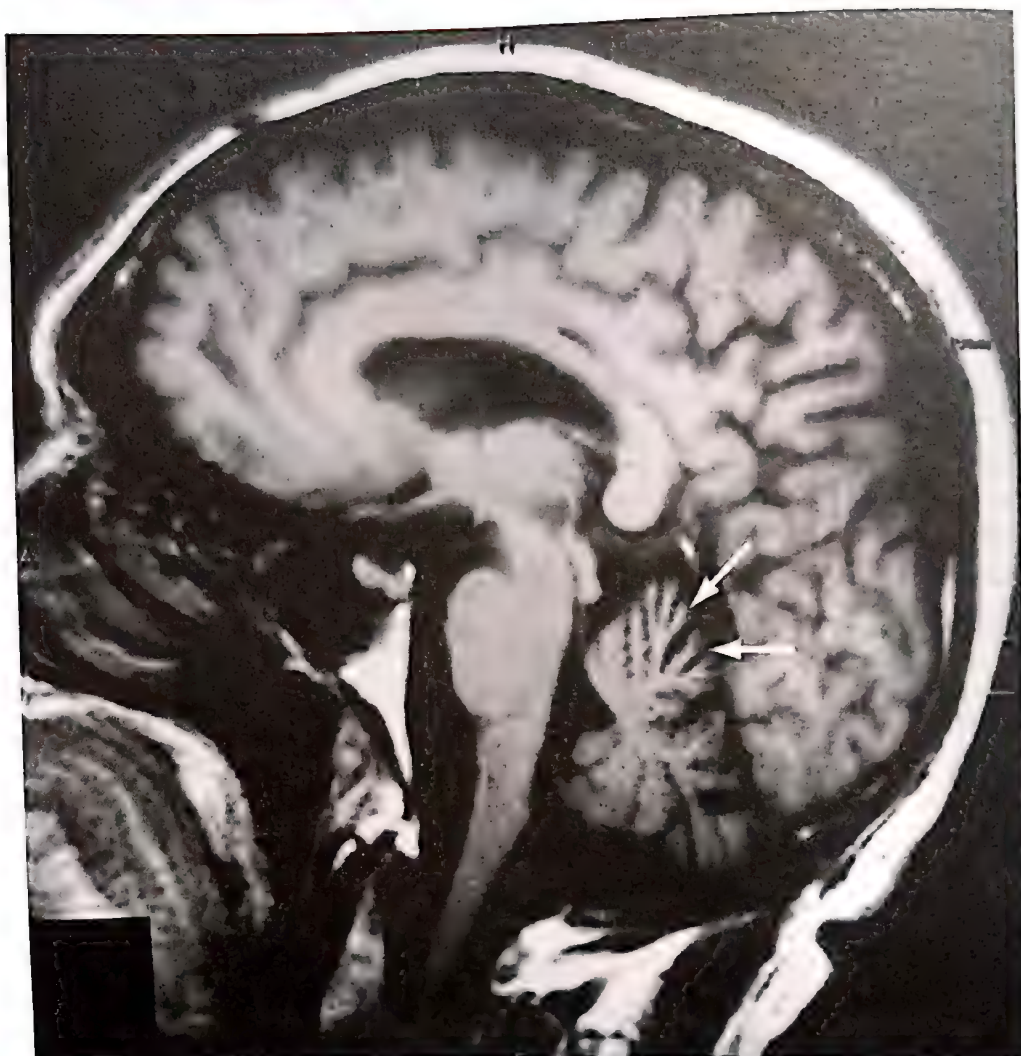
Dintre sindroamele de ataxie ereditară, unele se transmit autozomal dominant sau autozomal recesiv, iar altele sunt determinate de mutații mitocondriale (transmitere maternă); sunt descrise peste 30 de afecțiuni (vezi Tabelul 372-2, pp. 3337-3340, în HPIM-18). Ataxia Friedreich este cea mai frecventă; este o afecțiune cu transmitere autozomal recesivă, cu debut înainte de 25 de ani; se caracterizează prin ataxie cu areflexie, răspuns extensor plantar, deficit al sensibilității de poziție și vibrație, cardiomiopatie, scolioză, deget „în ciocan”; este legată de repetări extinse de trinucleotide în intronul genei pentru frataxină; o altă formă este asociată cu sindromul deficienței de vitamină E determinat genetic. Ataxiile ereditare dominante mai frecvente sunt: ataxia spinocerebelară (ASC) 1 (atrofie oligopontocerebelară, gena ataxinei-1) (Fig. 196-1), ASC-2 (ataxina-2, la pacienți de origine cubaneză sau indiană) și ASC-3 (boala Machado-Joseph), toate putându-se manifesta ca ataxie cu semne de trunchi cerebral și/sau semne extrapiramidale; ASC-3 se poate însoți de distonie și amiotrofie; genele pentru fiecare afecțiune conțin trinucleotide instabile în regiunea de codare.

**TABELUL 196-1 ETIOLOGIA ATAXIEI CEREBELARE**

Semne simetrice și progresive			Semne cerebeloase focale și ipsilaterale		
Acute (Ore, zile)	Subacute (Zile, săptămâni)	Cronice (Luni, ani)	Acute (Ore, zile)	Subacute (Zile, săptămâni)	Cronice (Luni, ani)
Intoxicații: alcool, litiu, fenitoină, barbiturice (istoric pozitiv și screening toxicologic)	Intoxicații: mercur, solvenți, motorină, clei; medicamente chimioterapice citotoxice, hemoterapeutice	Sindrom paraneoplazic Anticorpi anti-gliadină Hipotiroidie	Vasculare: infarcte cerebeloase, hemoragii sau hematom subdural Infecțioase: abcese cerebeloase (masa tumorală la RMN/CT, istoric pozitiv în sprijinul leziunii)	Neoplazice: gliom cerebelos, tumori metastatice (RMN/CT sugestive de neoplasm) Demielinizante: scleroza multiplă (istoric, LCR și RMN corespunzătoare) Leucoencefalopatia multifocală din SIDA (test HIV pozitiv și numărarea de celule CD4+ pentru SIDA)	Glioza stabilă secundară unei leziuni vasculare sau plăci demielinizante (leziuni stabile la RMN/CT mai vechi de câteva luni) Leziuni congenitale: malformațiile Chiari sau Dandy-Walker (malformații observate la RMN/CT)
Cerebelite acute virale (LCR sugestiv de infecție acută virală)	Alcoolice-nutriționale (deficiențe de vitamine B <sub>1</sub> și B <sub>12</sub> )	Boli ereditare Tabes dorsalis (sifilis terțiar)			
Sindrom postinfecțios	Boala Lyme	Intoxicație cu fenitoină Amiodaronă			

**Abrevieri:** CT, tomografie computerizată; LCR, lichid cefalorahidian; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică





**FIGURA 196-1** RMN sagital cerebral la un bărbat în vârstă de 60 ani cu ataxia mersului și dizartrie din cauza ASC1, demonstrând atrofie cerebeloasă (*săgeți*). RMN, rezonanță magnetică nucleară; ASC1, ataxie spinocerebelară tip 1.

#### ■ EVALUARE

Abordarea diagnostică este determinată de natura ataxiei (Tabel 196-1). În cazul ataxiei simetrice, se fac teste toxicologice și pentru droguri, pentru nivelurile vitaminelor B1, B12 și E, teste funcționale tiroidiene, testarea anticorpilor pentru sifilis și infecția Lyme, anticorpi antigliadină și anti-GAD, anticorpi paraneoplazici (Cap. 84), și examinarea LCR. Pentru ataxia unilaterală sau focală, testul de elecție inițial este RMN sau CT cerebral. CT nu este sensibilă pentru leziunile nehemoragice ale cerebelului.

#### TRATAMENT Ataxia

- Obiectivul principal constă în identificare afecțiunilor tratabile, inclusiv hipotiroidismul, deficiența de vitamine sau infecțiile.
- Ataxia parainfecțioasă se tratează cu corticosteroizi.
- Ataxia cu anticorpi antigliadină și enteropatie glutenică se poate trata printr-o dietă cu alimente care nu conțin gluten.
- Afecțiunile paraneoplazice sunt adesea refractare la tratament, dar unii pacienți prezintă ameliorări după intervenția chirurgicală sau după imunoterapie (Cap. 84).

- La pacienții cu deficit vitaminic, trebuie să se administreze suplimente cu vitamina B1, B6 și E.
- Efectele deteriorante ale fenitoiniei și ale alcoolului asupra cerebelului sunt bine cunoscute în prezent și expunerea la acești factori trebuie evitată la pacienții cu ataxie de orice cauză.
- Pentru ataxiile autozomal dominante nu există tratament; consilierea familială și genetică sunt importante.
- Există dovezi preliminare care arată că idebenone, un radical liber, poate ameliora hipertrofia miocardică din ataxia Friedreich, dar nu s-a dovedit benefică în îmbunătățirea funcției neurologice.
- Hemoragia cerebelară și alte leziuni de masă ale fosei posterioare pot impune tratament chirurgical de urgență pentru a preveni compresia fatală de trunchi cerebelar.

Pentru mai multe informații, vezi Rosenberg R. N.: Ataxic Disorders, cap. 373, p. 3335, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 197

### Scleroza laterală amiotrofică și alte boli ale neuronului motor

Scleroza laterală amiotrofică (SLA) este cea mai frecventă formă de boală progresivă a neuronului motor (Tabel 197-1). SLA este cauzată de degenerarea neuronilor motori de la nivelul SNC, inclusiv coarnele anterioare ale măduvei, nucleii motori din trunchiul cerebral și cortexul motor. SLA familială (SLAF) reprezintă 5-10% din totalul cazurilor și se transmite autozomal dominant.

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Debutul are loc de obicei la adultul de vârstă mijlocie, conducând la deces în 3-5 ani. În cele mai multe societăți, există o incidență de 1-3 cazuri la 100 000 de locuitori și o prevalență de 3-5 cazuri la 100 000 de locuitori. Manifestările clinice sunt variabile, în funcție de implicarea predominantă a neuronilor corticospinali sau a neuronilor motori periferici. Simptomele inițiale frecvente sunt: pareză, slăbiciune musculară, rigiditate, crampe și fasciculații la nivelul mâinilor și al brațelor, adeseori apărând inițial la nivelul mușchilor intrinseci ai mâinilor. Membrele inferioare sunt mai puțin sever afectate de rigiditate, crampe și slăbiciune decât membrele superioare. Simptomele implicării trunchiului cerebral includ disfagia, care poate duce la pneumonie de aspirație și compromiterea aportului de energie; de asemenea, poate apărea o pareză a limbii, cu dificultăți în vorbire (disartrie), fonație și deglutiție. Implicarea mușchilor respiratori duce la insuficiență respiratorie. Manifestări adiționale caracteristice SLA sunt absența tulburărilor senzitive, paralizia pseudobulbară (excesul involuntar de plâns sau râs); funcțiile intestinului și ale vezicii urinare sunt păstrate. Demența nu este o componentă a SLA sporadic; în unele familii, SLA este co-moștenită cu



**TABELUL 197-1 BOLI SPORADICE ALE NEURONULUI MOTOR**

Cronice	Afecțiuni
Neuronii motori centrali și periferici	Scleroza laterală amiotrofică
Predominant neuronii motori centrali	Scleroza laterală primitivă
Predominant neuronii motori periferici	Neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere
	Neuropatia motorie cu paraproteinemie sau neoplasm
	Neuropatii periferice predominant motorii
Altele	
Asociate cu alte afecțiuni neurodegenerative	
Afecțiuni secundare ale neuronului motor (vezi Tabelul 197-2)	
Acute	
Poliomielita	
Herpes zoster	
Virusul Coxsackie	

demența fronto-temporală, caracterizată prin anomalii comportamentale care indică disfuncția lobului frontal.

#### ■ FIZIOPATOLOGIE

Caracteristica morfofpatologică a bolilor degenerative ale neuronului motor este moartea neuronilor motori periferici (constând din celulele coarnelor anterioare ale măduvei spinării și celulele formațiunilor omoloage din trunchiul cerebral pentru musculatura inervată de la nivel bulbar) și a neuronilor motori centrali sau corticospinali (ai căror axoni pleacă din stratul cinci al cortexului motor, coboară prin tracturile piramidale, pentru a face sinapsă cu neuronii motori periferici). Deși la debut SLA poate implica pierderea selectivă a funcției doar a neuronilor motori centrali sau doar a celor periferici, în final cauzează pierderea progresivă a ambelor categorii de neuroni motori; în absența dovezilor clare de afectare a ambelor tipuri de neuroni motori, diagnosticul de SLA este discutabil.

#### ■ EXAMENE DE LABORATOR

EMG oferă dovezi obiective ale denervării musculare extinse care nu este limitată doar la teritoriul unui nerv periferic sau al unei rădăcini nervoase. LCR este de obicei normal. Nivelurile enzimelor musculare (de exemplu, CK) pot fi crescute.

Unele tipuri de boli de neuron motor secundare care seamănă cu SLA sunt tratabile (Tabel 197-2); de aceea, toți pacienții trebuie investigați atent pentru aceste afecțiuni.

RMN și CT-mielografia sunt necesare pentru a exclude leziunile compresive la nivelul lui foramen magnum sau al măduvei cervical. Când implicarea este

**TABELUL 197-2 ETIOLOGIA BOLILOR NEURONULUI MOTOR**

Categorii de diagnostic	Investigații
<b>Leziuni structurale</b>	
Tumori parasagitale sau de foramen magnum	Scanare RMN a capului (inclusiv foramen magnum) și a coloanei vertebrale cervicale
Spondiloza cervicală	
Malformația Chiari sau siringomielobulbie	
Malformație arteriovenoasă a măduvei spinării	
<b>Infecții</b>	
Bacteriene – tetanos, boala Lyme	Examinarea LCR-ului, culturi
Virale – poliomielită, herpes zoster	Titurile anticorpilor Lyme
Retrovirale – mielopatie	Titurile anticorpilor antivirali
Intoxicații, agenți fizici	Titurile de HTLV-1
Toxine – plumb, aluminiu, altele	Examenul urinei per 24 de ore pentru metale grele
Droguri – stricnină, fenitoină	Concentrația serică a plumbului
Șoc electric, iradiere cu raze X	
<b>Mecanisme imunologice</b>	
Discrazii ale plasmocitelor	Hemoleucograma completă <sup>a</sup>
Poliradiculoneuropatie autoimună	Viteza de sedimentare a eritrocitelor <sup>a</sup>
Neuropatie motorie cu bloc de conducere	Imunelectroforeza proteinelor <sup>a</sup>
Paraneoplazice	Anticorpi anti-GM1 <sup>a</sup>
Paracarcinomatose	Anticorpi anti-Hu
	Scanare RMN, biopsie de măduvă hematogenă
<b>Metabolice</b>	Glicemia à jeun <sup>a</sup>
Hipoglicemie	Analize biochimice de rutină, inclusiv calciul <sup>a</sup>
Hiperparatiroidism	PTH
Hipertiroidism	Funcția tiroidiană <sup>a</sup>
Deficit de acid folic, vitamină B <sub>12</sub> , vitamină E	Nivelurile de vitamină B <sub>12</sub> , vitamină E, folat <sup>a</sup>
Deficiență de cupru, zinc	Nivelurile de cupru, zinc <sup>a</sup>
Malabsorbție	Grăsimea din materiile fecale pe 24 de ore, carotenu, timpul de protrombină
Disfuncții mitocondriale	Lactat, piruvat, amoniemie à jeun
	Se ia în considerare analiza ADNmt
<b>Hiperlipidemie</b>	Electroforeza lipidelor
<b>Hiperglicinurie</b>	Amioacizii urinari și serici
	Aminoacizii din LCR
<b>Tulburări biochimice ereditare</b>	Analiza ADN leucocitar pentru analiza mutațiilor

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 197-2 ETIOLOGIA BOLILOR NEURONULUI MOTOR (CONTINUARE)**

Categorii de diagnostic	Investigații
Superoxid dismutaza	
TDP43	
FUS/TLS	
Defect al receptorilor androgenici (boala Kenedy)	
Deficit de hexozaminidaza	
Deficitul de $\alpha$ -glucozidaza infantilă (Boala Pompe)	

<sup>a</sup> Indică investigațiile care ar trebui efectuate în toate cazurile.

**Abrevieri:** LCR, lichid cefalorahidian; FUS/TLS, fuzionare în sarcom/translocat în liposarcom; HTLV, virusul uman T limfotrop; PTH, parathormon.

limitată la neuronul motor inferior, se poate lua în considerare o altă entitate importantă: neuropatia motorie multifocală cu bloc de conducere (MMCB). O neuropatie axonală motorie inferioară, difuză, care mimează SLA, evoluează uneori în asociere cu afecțiuni hematopoietice, cum ar fi limfomul sau mielomul multiplu; depistarea unui component M în ser impune efectuarea unei biopsii de măduvă hematogenă. Boala Lyme poate cauza neuropatie motorie axonală inferioară cu durere intensă în membrele superioare și pleiocitoză LCR. Alte afecțiuni tratabile care pot mima ocazional SLA sunt: intoxicația cronică cu plumb și tireotxicoza.

Examinarea funcției pulmonare este utilă pentru managementul ventilației. Evaluarea procesului de înghițire identifică pacienții cu risc de aspirație. Sunt disponibile teste genetice pentru superoxide dismutaza 1 (SOD1) (20% din SLAF) și pentru mutații rare în alte gene.

**TRATAMENT****Scleroza laterală amiotrofică**

- Nu există un tratament capabil să oprească procesul patologic subiacent în SLA.
- Medicamentul riluzol produce o prelungire modestă a duratei de supraviețuire; într-un studiu, rata de supraviețuire la 18 luni cu riluzol (100mg/zi) a fost similară cu cea din grupul placebo la 15 luni. Riluzol ar putea reduce excitotoxicitatea prin inhibarea eliberării de glutamat. Efectele secundare sunt: greața, amețelile, pierderea ponderală și creșterea enzimelor hepatice.
- Multiple tratamente pentru SLA sunt în prezent în fazele de studiu clinic, incluzând ceftriaxona, pramipexolul și tamoxifenul; intervențiile cu oligonucleotide antisens care reduc expresia proteinei SOD1 mutante sunt în studiu pentru SLA mediată de SOD1.
- O serie de mijloace de recuperare pot ajuta substanțial pacienții cu SLA. Atelele care împiedică extensia pasivă a piciorului facilitează deplasarea, iar cele care produc extensia degetelor de la mâini pot ajuta mișcarea de apucare.

- Suportul respirator poate fi un mijloc de supraviețuire. La pacienții care sunt împotriva ventilației pe termen lung prin traheostomie, ventilația cu presiune pozitivă pe gură sau nas poate oferi ameliorări tranzitorii (mai multe săptămâni) a hipercarbiei și a hipoxiei. De asemenea, extrem de benefic pentru unii pacienți este un dispozitiv respirator care produce tuse în mod artificial. Acesta este foarte eficient pentru curățarea căilor aeriene și pentru prevenirea pneumoniei de aspirație.
- În cazul în care afectarea bulbului rahidian împiedică mișcările normale de masticatie și deglutiție, gastrostomia este de mare ajutor, restaurând nutriția și hidratarea normale.
- Sintetizatoarele de voce sunt utile pentru îmbunătățirea vorbirii în cazul unei paralizii bulbare avansate.
- Informații despre SLA sunt oferite de Muscular Dystrophy Association ([www.mdausa.org](http://www.mdausa.org)) și Amyotrophic Lateral Sclerosis Association ([www.alsa.org](http://www.alsa.org)).

Pentru mai multe informații, vezi Brown R. H. Jr.: Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases, cap. 374, p. 3345, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 198

### Afecțiuni ale sistemului nervos vegetativ

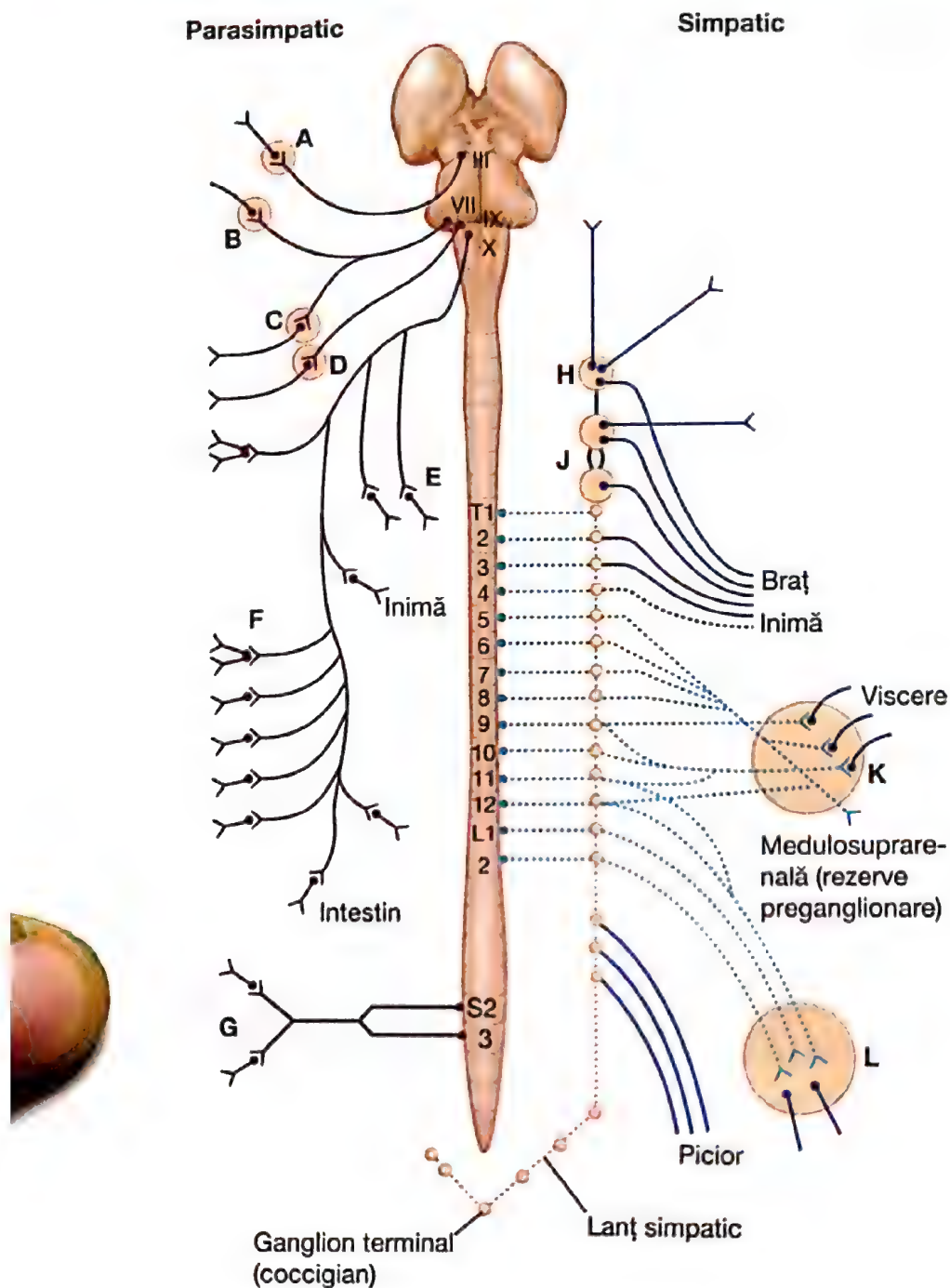
Sistemul nervos vegetativ (SNV) (Fig. 198-1) inervează întreg sistemul nervos central și pătrunde în toate organele. Reglează tensiunea arterială (TA), frecvența cardiacă, somnul și funcțiile intestinului și ale vezicii urinare. Funcționează automat; adevărata sa importanță devine evidentă atunci când funcția SNV este compromisă, rezultând disautonomia.

Caracteristicile principale ale SNV sunt prezentate în **Tabelul 198-1**. Răspunsurile la activarea simpatică sau parasimpatică au adesea efecte antagonice; activarea parțială a ambelor sisteme permite integrarea simultană a multiplelor funcții ale organismului.

Afecțiunile funcției vegetative trebuie avute în vedere în diagnosticul diferențial la pacienții cu hipotensiune ortostatică neexplicată, tulburări de somn, impotență, disfuncție a vezicii urinare (polakiurie, disurie sau incontinență), diaree, constipație, simptome de tract GI superior (meteorism, greață, vărsături cu resturi alimentare vechi), afectarea lacrimației și simptome de alterare a sudorației (hiperhidroză sau hipohidroză).

Hipotensiunea ortostatică (HO) este probabil cea mai invalidantă manifestare a disfuncției vegetative. Sincopa apare atunci când scăderea TA afectează perfuzia cerebrală (Cap. 56). Alte manifestări cauzate de disfuncția baroreflexă sunt hipertensiunea în clinostatism, o frecvență cardiacă fixă indiferent de postură, hipotensiunea postprandială și o TA nocturnă excesiv de mare. Mulți pacienți cu HO au



**Sistem parasimpatic**

De la nervii cranieni III, VII, IX, X  
și de la nervii sacrați 2 și 3

- A Ganglionul ciliar
- B Ganglionul sfenopalatin (pteryopalatin)
- C Ganglionul submandibular
- D Ganglionul otic
- E Celule ganglionare vagale în peretele cardiac
- F Celule ganglionare vagale în peretele intestinal
- G Ganglioni pelvici

**Sistem simpatic**

De la T1 la T2

Fibre preganglionare .....  
Fibre postganglionare —

- H Ganglionul cervical superior
- J Ganglionul cervical mijlociu și cervical inferior (stelat), inclusiv ganglionul T1
- K Ganglionul celiac și alți ganglioni abdominali
- L Ganglionii simpatici abdominali inferiori

**FIGURA 198-1** Reprezentare schematică a sistemului nervos vegetativ. (După M Moskowitz: *Clin Endocrinol Metab* 6:77, 1977.)

**TABELUL 198-1** CONSECINȚELE FUNCȚIONALE ALE ACTIVĂRII NORMALE ALE SNV

	Simpatic	Parasimpatic
Frecvența cardiacă	Crescută	Scăzută
Tensiunea arterială	Crescută	Ușor scăzută
Vezica urinară	Tonus sfincterian crescut	Golire (tonus scăzut)
Motilitatea intestinală	Motilitate diminuată	Crescută
Plămâni	Bronhodilatație	Bronhoconstricție
Glandele sudoripare	Sudorație	—
Pupilele	Midriază	Mioza
Glandele suprarenale	Eliberare de catecolamine	—
Funcția sexuală	Ejaculare, orgasm	Erecție
Glandele lacrimale	—	Lacrimație
Glandele parotide	—	Salivație

un diagnostic precedent de hipertensiune arterială. Cele mai frecvente cauze de HO nu au origine neurologică; acestea trebuie diferențiate de cauzele neurogenice.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Afecțiunile sistemului nervos vegetativ

Prima etapă în evaluarea HO simptomatice este excluderea cauzelor tratabile. Anamneza trebuie să includă o revizuire a medicației care ar putea cauza HO (de exemplu, diureticele, antihipertensivele, antidepresivele, fenotiazinele, etanolul, narcoticele, insulina, agoniștii dopaminergici, barbituricele și blocantele canalelor de calciu). Totuși, declanșarea unei HO de către medicație poate fi de asemenea primul semn al unei afecțiuni vegetative subiacente. Anamneza poate releva o cauză subiacentă pentru simptome (de exemplu, diabetul zaharat, boala Parkinson) sau mecanisme subiacente particulare (de exemplu, insuficiență de pompă cardiacă, volum intravascular redus). Relația dintre simptome și mese (șuntare splanhnică a sângelui), poziția ortostatică după trezirea de dimineață (depleția volumului intravascular), temperatura ambientală ridicată (vasodilatație) sau efortul fizic (vasodilatație arteriolară musculară) trebuie evaluată.

Examenul fizic include măsurarea pulsului și a TA în clino- și ortostatism. HO este definită ca o scădere susținută a TA sistolice ( $\geq 20$  mmHg) sau diastolice ( $\geq 10$  mmHg) după 3 minute de ortostatism. În cazurile non-neurogene de HO (cum este hipovolemia), scăderea TA este asociată cu o creștere compensatorie a frecvenței cardiace  $> 15$  bătăi/minut. Un indiciu clinic important că pacientul suferă de HO neurogenă este agravarea sau precipitarea HO de către stresori ai sistemului vegetativ (cum sunt mesele, băile/dușurile fierbinți și efortul fizic). Evaluarea neurologică trebuie să includă examinarea stării mintale (pentru a exclude tulburările neurodegenerative), examinarea nervilor cranieni (afectarea mișcării de privire în jos cu paralizie progresivă supranucleară; pupile anormale (sindromului Horner sau Adie), examenul funcției motorii (boala Parkinson) și al funcției senzitive (polineuropatii). La pacienții fără un diagnostic clar de la început, supravegherea clinică și testele de laborator timp de 1-2 ani pot releva cauza subiacentă.



**EXPLORAREA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV:** testele funcției sistemului nervos vegetativ sunt de ajutor atunci când anamneza și elementele găsite în urma examenului clinic sunt neconcludente, pentru a detecta o afecțiune subclinică sau pentru a urmări evoluția unei afecțiuni vegetative. Variația frecvenței cardiace în timpul inspirului profund este un test al funcției parasimpatice. Manevra Valsalva măsoară modificările frecvenței cardiace și ale TA când se menține o presiune expiratorie constantă de 40 mmHg pentru 15 s. Raportul Valsalva este definit ca frecvența cardiacă maximă în timpul manevrei împărțită la frecvența cardiacă minimă după manevră; acest raport reflectă funcția cardiovagală. Măsurările TA bătaie cu bătaie în clinostatism, la o înclinare de 70°, precum și în poziții mai ridicate față de orizontală sunt utile pentru a cuantifica insuficiența controlului TA ortostatice la pacienții cu sincope inexplicabile. Cei mai mulți dintre pacienții cu sincopă nu au o insuficiență vegetativă. Testul tilt poate fi utilizat pentru a diagnostica sincopa vasovagală, fiind un test sensibil, specific și reproductibil.

Alte teste pentru funcția vegetativă sunt testul cantitativ al reflexului de axon sudomotor (TCRAS) și testul termoreglării transpirației (TTT). TCRAS reprezintă o apreciere cantitativă a funcției vegetative regionale mediate de sudorația indusă de Ach; TTT este o evaluare calitativă a producției regionale de sudoare ca răspuns la o creștere standardizată a temperaturii corporale. Pentru mai multe informații despre testele funcției vegetative, vezi Cap. 375, în HPIM-18.

## ■ AFECȚIUNI ALE SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Afecțiunile sistemului nervos vegetativ pot apărea asociate cu un număr mare de boli ale sistemului nervos central/periferic (Tabel 198-2). Tulburările SNC pot cauza disfuncții ale SNV la mai multe nivele, incluzând hipotalamusul, trunchiul cerebral sau măduva spinării.

*Atrofia multisistemică* (AMS) este o afecțiune neurodegenerativă progresivă care cuprinde insuficiență vegetativă (HO și/sau vezică neurogenă) asociată fie cu parkinsonism (ASM-p), fie cu semne cerebelare (ASM-c), adesea cu disfuncție cognitivă progresivă. Disfuncția vegetativă este o trăsătură obișnuită în demența cu corpi Lewy și în boala Parkinson avansată.

*Leziunile măduvei spinării* pot avea ca efect hiperreflexia autonomă care afectează intestinul, vezica urinară, funcțiile sexuale, termoreglarea sau funcțiile cardiovasculare. O creștere marcată a descărcărilor vegetative (*disreflexie vegetativă*) poate fi provocată prin stimularea vezicii urinare, a pielii sau a mușchilor la pacienții cu o leziune traumatică a măduvei spinării superior de C6. O vezică destinată la palpate, inserarea unui cateter, obstrucția cateterului sau infecțiile urinare sunt factori precipitanți frecvenți și corectabili ai *disreflexiei vegetative*. Pot apărea creșteri sau descreșteri periculoase ale temperaturii corporale din cauza imposibilității de a detecta senzațiile asociate cu expunerea la căldură sau frig sub nivelul leziunii.

*Neuropatiile periferice* care afectează fibrele mici mielinizate și nemielinizate ale nervilor simpatici și parasimpatici sunt cele mai frecvente cauze de insuficiență vegetativă cronică (Capitolul 205). Neuropatia vegetativă din *diabetul zaharat* apare în mod tipic după aproximativ 10 ani de la debutul diabetului zaharat și progresează lent. Neuropatia enterică diabetică poate produce gastropareză, greață și vărsături, malnutriție, aclorhidrie și incontinență

**TABLE 198-2 CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR VEGETATIVE CLINICE****I. Afecțiuni vegetative cu implicarea creierului****A. Asociate cu degenerescența multisistemică**

1. Degenerescență multisistemică: insuficiență vegetativă proeminentă clinic
  - a. Atrofia multisistemică (AMS)
  - b. Boala Parkinson cu insuficiență vegetativă
  - c. Boala difuză cu corpi Lewy (unele cazuri)
2. Degenerescență multisistemică: insuficiența vegetativă nu este de obicei proeminentă clinic
  - a. Boala Parkinson
  - b. Alte boli extrapiramidale (atrofii spinocerebeloase ereditare, paralizia supranucleară progresivă, degenerescența corticobazală, boala Machado-Joseph, tremor/sindrom ataxic asociat cu sindromul de X fragil (FXTAS))

**B. Neasociate cu degenerescența multisistemică (boli focale ale SNC)**

1. Afecțiuni cauzate în principal de implicarea cortexului cerebral
  - a. Leziuni ale cortexului frontal care cauzează incontinență urinară/fecală
  - b. Crize convulsive, parțiale complexe (lobul temporal sau cingular anterior)
  - c. Infarct cerebral la nivelul insulei
2. Afecțiuni ale circuitelor limbice și paralimbice
  - a. Sindromul Shapiro (agenezia corpului calos, hiperhidroză, hipotermie)
  - b. Crize convulsive vegetative
  - c. Encefalita limbică
3. Afecțiuni ale hipotalamusului
  - a. Sindromul Wernicke-Korsakoff
  - b. Sindromul diencefalic
  - c. Sindromul neuroleptic malign
  - d. Sindromul serotoninergic
  - e. Insomnia fatală familială
  - f. Sindroame legate de hormonul antidiuretic (ADH) (diabet insipid, secreție inadecvată de ADH)
  - g. Tulburări de termoreglare (hipertermie, hipotermie)
  - h. Tulburări ale funcției sexuale
  - i. Tulburări ale apetitului
  - j. Tulburări ale TA/FC și ale funcției gastrice
  - k. Sindromul Horner
4. Afecțiuni ale trunchiului cerebral și ale cerebelului
  - a. Tumori ale fosei posterioare
  - b. Siringobulbia și malformația Arnold-Chiari

*(continuare pe pagina următoare)*



**TABLE 198-2 CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR VEGETATIVE CLINICE  
(CONTINUARE)**

- c. Afectarea controlului TA (hipertensiune arterială, hipotensiune arterială)
- d. Aritmii cardiace
- e. Apneea de somn centrală
- f. Disfuncția baroreflexă
- g. Sindromul Horner
- h. Sindromul vertebrobazilar sau sindromul Wallenberg
- i. Encefalita de trunchi cerebral

## **II. Afecțiuni vegetative cu implicarea măduvei spinării**

- A. Tetraplegia traumatică
- B. Siringomielia
- C. Degenerescenta combinată subacută
- D. Scleroza multiplă și boala Devic
- E. Scleroza laterală amiotrofică
- F. Tetanos
- G. Sindromul omului rigid
- H. Tumori ale măduvei spinării

## **III. Neuropatii vegetative**

### **A. Neuropatii vegetative acute/subacute**

- 1. Ganglionopatia vegetativă subacută autoimună (AAG)
  - a. Neuropatia vegetativă subacută paraneoplazică
  - b. Sindromul Guillain-Barré
  - c. Botulism
  - d. Porfirie
  - e. Neuropatii vegetative induse medicamentos – stimulente, sevrăj, vasoconstrictoare, vasodilatatoare, antagoniști ai beta-receptorilor, beta-agoniști
  - f. Neuropatii vegetative toxice
  - g. Neuropatia colinergică subacută

### **B. Neuropatii vegetative periferice cronice**

- 1. Neuropatia fibrelor distale mici
- 2. Insuficiență combinată simpatică și parasimpatică
  - a. Amiloidoză
  - b. Neuropatie vegetativă diabetică
  - c. Ganglionopatie vegetativă autoimună (paraneoplazică și idiopatică)
  - d. Neuropatie senzitivă cu insuficiență vegetativă

**TABLE 198-2 CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR VEGETATIVE CLINICE (CONTINUARE)**

- e. Disautonomia familială (sindromul Riley-Day)
  - f. Diabetică, uremică și deficiență nutrițională
  - g. Disautonomia vârstnicului
3. Afecțiuni ale intoleranței ortostatice reduse – sincopa reflex, STOP, asociată cu repausul prelungit la pat, asociată cu zborul în spațiu, oboseala cronică

**Abrevieri:** TA, tensiune arterială; FC, frecvență cardiacă.

rectală. Alte simptome pot include impotență, incontinență urinară, anomalii pupilare și HO. Disfuncția vegetativă poate să prelungească intervalul QT, crescând riscul de moarte subită. Neuropatia vegetativă apare în ambele forme – sporadică și familială – de *amiloidoză*. Pacienții prezintă de obicei o neuropatie distală dureroasă. *Polineuropatia alcoolică* determină simptome de insuficiență vegetativă când polineuropatia este severă. Crizele de *porfirie acută intermitentă* (PIA) se asociază cu tahicardie, transpirații, retenție urinară și hipertensiune arterială; alte simptome importante includ anxietatea, durerea abdominală, greața și vărsăturile. Fluctuațiile TA și aritmiile pot fi severe în *sindromul Guillain-Barré*. *Neuropatia vegetativă autoimună* se manifestă prin dezvoltarea subacută a unei insuficiențe vegetative cu HO, neuropatie enterică (gastropareză, ileus, constipație/diaree), pierderea sudorației, complexul sicca și pupile tonice. Debutul neuropatiei urmează unei infecții virale. Autoanticorpii împotriva receptorului colinergic ganglionar (A, AChR) au valoare diagnostică pentru acest sindrom și unii pacienți par să răspundă la imunoterapie. Rareori, pacienții dezvoltă *disautonomie* ca afecțiune paraneoplazică (Cap. 84). Există cinci neuropatii senzitive și vegetative ereditare (NSVE I–V) cunoscute.

*Botulismul* se asociază cu vedere neclară, gură uscată, greață, pupile areactive sau lent responsive, constipație și retenție urinară. *Sindromul de tahicardie ortostatică posturală* (STOP) este caracterizat prin intoleranță ortostatică simptomatică (nu HO), incluzând dispnee, amețeli și intoleranță la efort, însoțite de o creștere a frecvenței cardiace, dar fără scăderea TA. *Hiperhidroza primară* afectează 0,6-1% din populație; simptomele sunt reprezentate de transpirații excesive ale palmelor și ale plantelor. Debutul este în adolescență, simptomele având tendința să se amelioreze cu vârsta. Deși nu este periculoasă, această afecțiune este jenantă din punct de vedere social; tratamentul cu injecții locale cu toxină botulinică sau simpatectomie este eficient în majoritatea cazurilor.

#### ■ SINDROMUL COMPLEX DUREROS REGIONAL (DISTROFIA SIMPATICĂ REFLEXĂ ȘI CAUZALGIA)

Sindromul complex dureros regional (SCDR) tip I este un sindrom dureros regional care apare de obicei după un traumatism tisular. Apar *allodinia* (percepția unui stimul nedureros ca dureros), *hiperpatia* (un răspuns dureros exagerat la un stimul dureros) și *durerea spontană*. Simptomele nu au legătură cu severitatea traumatismului inițial și nu sunt limitate la teritoriul de distribuție al unui singur nerv periferic. SCDR tip II este un sindrom dureros regional care apare după lezarea unui nerv periferic, de obicei a unui trunchi nervos major.



Durerea spontană apare inițial în teritoriul nervului afectat, dar în cele din urmă poate iradia în afara zonei de distribuție a nervului.

- Mobilizarea precoce cu fizioterapie sau o cură scurtă de corticosteroizi pot fi utile pentru SCDR tip I.
- Alte tratamente medicale includ utilizarea blocantelor adrenergice, a antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS), a blocantelor canalelor de calciu, a fenitoinei, a opioidelor și a calcitoninei.
- Blocarea ganglionului stelat este o tehnică terapeutică invazivă frecvent folosită, care oferă adesea o ameliorare temporară a durerii, dar eficacitatea utilizării repetate a acestor blocaje este controversată.

## TRATAMENT Afecțiuni ale sistemului nervos vegetativ

- De o mare importanță este îndepărtarea medicamentelor sau ameliorarea bolilor subiacente care cauzează sau agravează simptomele vegetative. De exemplu, HO poate fi cauzată sau agravată de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocantele canalelor de calciu, antidepresivele triciclice, levodopa, alcoolul sau insulina.
- Abordarea nonfarmacologică este rezumată în [Tabelul 198-3](#). Aportul adecvat de sare și fluide pentru a produce evacuarea unui volum de urină cuprins între 1,5 și 2,5 L (conținând > 170 meq de Na<sup>+</sup>) pe 24 de ore este esențial. Dormitul cu capul patului ridicat va minimiza efectele hipertensiunii nocturne din clinostatism.
- Decubitul dorsal prelungit trebuie evitat atunci când este posibil. Pacienții sunt sfătuiți să stea cu picioarele atârând la marginea patului pentru câteva minute înainte de a se ridica în picioare dimineața. Articole de îmbrăcăminte compresive, cum ar fi ciorapii compresivi sau centurile abdominale, sunt uneori de ajutor dacă sunt tolerate. Anemia ar trebui corectată cu eritropoietină; creșterea volumului intravascular care acompaniază creșterea hematocritului poate exacerba hipertensiunea din clinostatism. HO postprandială poate răspunde la mese frecvente, reduse, sărace în carbohidrați.
- Dacă aceste măsuri nu sunt suficiente, poate fi necesar tratamentul medicamentos.
- Midodrinul este un agonist  $\alpha_1$  direct care nu trece bariera hemato-encefalică. Doza obișnuită este de 5-10 mg administrată pe cale orală de trei ori pe zi, dar unii pacienți răspund cel mai bine la administrarea decrementală (de exemplu, 15 mg dimineața la trezire, 10 mg la amiază și 5 mg după-amiază). Midodrinul nu trebuie administrat după ora 18.00. Efectele adverse includ prurit, piloerecție inconfortabilă și hipertensiune de decubit.
- Piridostigmina pare să amelioreze HO fără să agraveze hipertensiunea de decubit prin îmbunătățirea transmisiei ganglionare (maximă în ortostatism, minimă în clinostatism).
- Fludrocortizonul (0,1-0,3 mg p.o. de 2 x/zi), reduce HO, dar agravează hipertensiunea de decubit. Pacienții susceptibili pot dezvolta supraîncărcare lichidiană, insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune de decubit sau hipokaliemie.

**TABLE 198-3** TRATAMENTUL INIȚIAL AL HIPOTENSIUNII ORTOSTATICE (HO)

Educarea pacientului: mecanisme și factori precipitanți ai HO
Dietă hipersodată (10-20 g/zi)
Ingestie crescută de lichide (2 L/zi)
Ridicarea capului patului cu 10 cm (4 in.)
Mentținerea stimulilor posturali
Învățarea de manevre fizice
Ciorapi compresivi
Corectarea anemiei

Pentru mai multe informații, vezi Low P. A., Engstrom J. W.: Disorders of the Autonomic Nervous System, cap. 375, p. 3351, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 199

### Nevralgia trigeminală, paralizia Bell și alte afecțiuni ale nervilor cranieni

Tulburările mișcărilor oculare sunt discutate în Cap. 58 și 63, tulburările auzului în Cap. 63, iar vertijul și tulburările funcției vestibulare în Cap. 57.

#### ■ DUREREA ȘI HIPOESTEZIA FACIALĂ [NERVUL TRIGEMEN (V)]

(Vezi Fig. 199-1)

#### Nevralgia trigeminală (Ticul dureros)

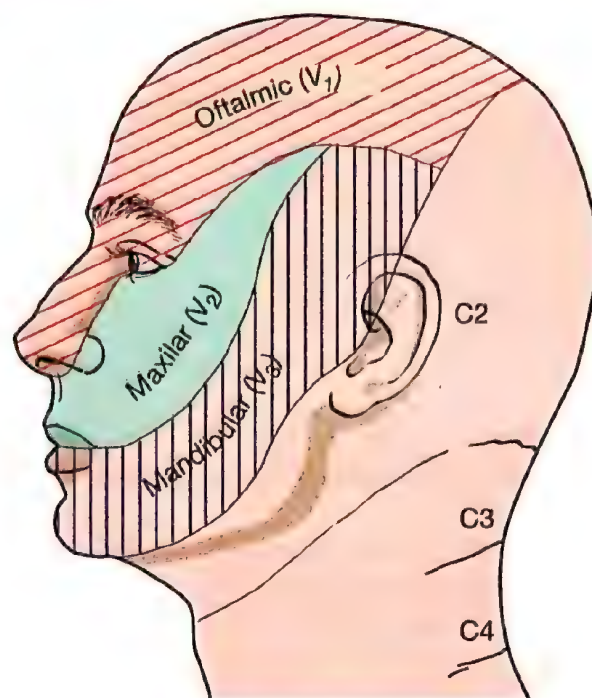
Nevralgia trigeminală este caracterizată prin paroxisme dureroase la nivelul buzelor, al gingiilor, al obrazilor sau al bărbiei (foarte rar, în teritoriul de distribuție al ramurii oftalmice a nervului cinci). Sunt afectate în principal persoanele de vârstă mijlocie și înaintată. Durerea apare adesea prin stimularea unor puncte trigger. Semnele obiective ale pierderii senzoriale nu pot fi evidențiate. Nevralgia trigeminală trebuie deosebită de alte cauze de durere la nivelul feței cauzată de afecțiuni ale maxilarelor, ale dinților sau ale sinusurilor. Cauze rare sunt herpesul zoster sau o tumoră. Debutul la un adult tânăr sau distribuția bilaterală ridică posibilitatea unei scleroze multiple (Cap. 202).

#### TRATAMENT

#### Nevralgia trigeminală

- Carbamazepina este eficientă la aproximativ 50-75% dintre pacienți. Tratatamentul trebuie inițiat cu o singură doză zilnică de 100 mg în timpul mesei, iar apoi doza este crescută gradat cu 100 mg pe zi la fiecare 1-2 zile până când se obține o ameliorare substanțială a durerii (> 50%). Majoritatea





**FIGURA 199-1** Cele trei ramuri senzitive principale ale nervului trigemen sunt nervii oftalmic, maxilar și mandibular.

pacienților necesită o doză de întreținere de 200 mg de 4 ori pe zi; dozele > 1 200 mg pe zi nu oferă beneficii suplimentare.

- Oxcarbazepina (300-1 200 mg de două ori pe zi) este o alternativă cu toxicitate mai redusă asupra măduvei hematogene și, probabil, cu aceeași eficacitate.
- În cazul în care pacientul nu răspunde la acest tratament, pot fi administrate lamotrigină (400 mg zilnic) sau fenitoină (300-400 mg zilnic).
- Dacă tratamentul medicamentos eșuează, trebuie încercat tratamentul chirurgical: decompresia microvasculară pentru a îndepărta presiunea exercitată pe nervul trigemen.
- Alte opțiuni includ: radiochirurgia gamma-knife („cuțitul gamma”) sau rizotomia termică prin radiofrecvență.

### Neuropatia trigeminală

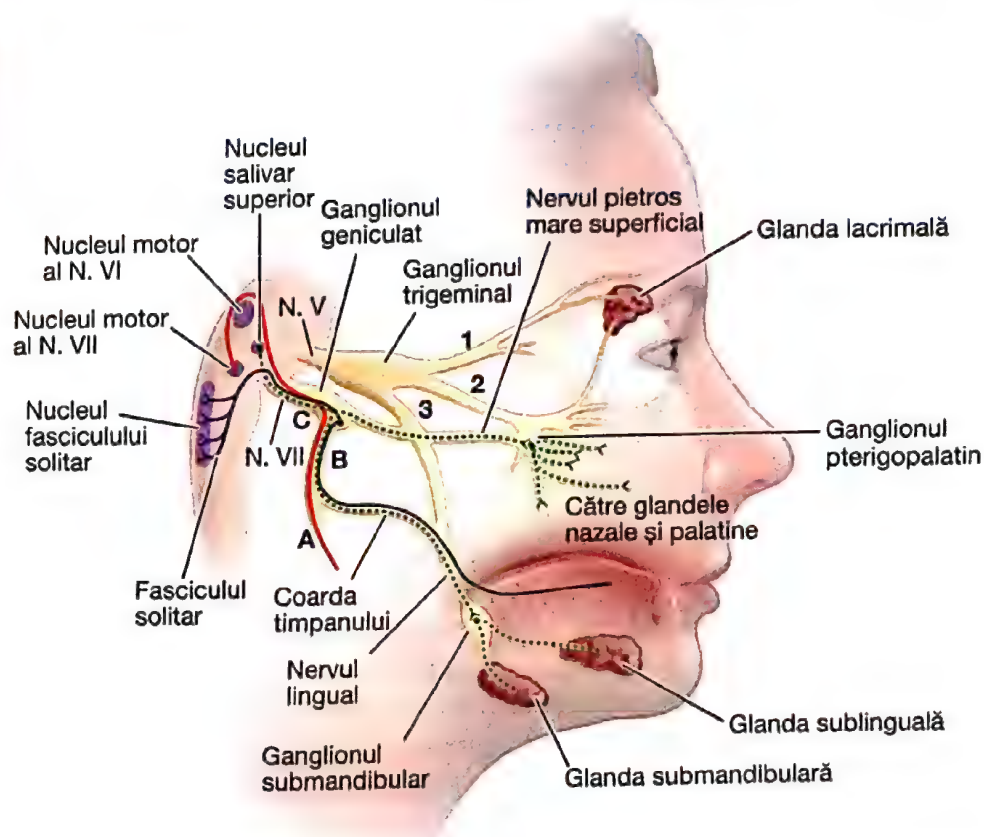
De obicei, se manifestă cu pierderea sensibilității la nivelul feței sau cu pareză a mușchilor masticatori. Cauzele pot fi variate (**Tabelul 199-1**), incluzând tumorile fosei craniene mijlocii, ale nervului trigemen, tumorile metastatice ale bazei craniului, leziunile sinusului cavernos (afectează prima și a doua ramură a nervului trigemen) sau ale fisurii orbitale superioare (afectează prima ramură a nervului trigemen).

### ■ PARALIZIA FACIALĂ [NERVUL FACIAL (VII)] (VEZI FIG. 199-2)

Se manifestă prin paralizie hemifacială care implică mușchii frontal și orbicularul ocular. Dacă leziunea este în porțiunea urechii medii, gustul este pierdut în cele două treimi anterioare ale limbii de aceeași parte și poate apărea hiperacuzia; dacă leziunile sunt la nivelul meatului auditiv intern, pot fi afectați nervii auditiv și vestibular; leziunile intrapontine care paralizează fața afectează de obicei și nucleul abducensului, și deseori tracturile corticospinale. Dacă a existat o paralizie facială periferică și recuperarea funcției motorii este incompletă, poate apărea

**TABELUL 199-1 AFECȚIUNILE NERVULUI TRIGEMEN**

Leziuni ale nucleilor (trunchiul cerebral)	Leziuni ale nervului periferic
Scleroză multiplă	Carcinom nazofaringian
Accident vascular cerebral	Traumatism
Siringobulbie	Sindromul Guillain-Barré
Gliom	Sindromul Sjögren
Limfom	Boli vasculare de colagen
Leziuni preganglionare	Sarcoidoză
Neurom acustic	Lepră
Meningiom	Medicamente (stilbamidină, tricloretilen)
Metastaze	Neuropatie trigeminală idiopatică
Meningită cronică	
Anevrism cavernos carotidian	
Leziuni ale ganglionului Gasser	
Neurom trigeminal	
Herpes zoster	
Infecție (extinsă de la o otită medie sau mastoidită)	



**FIGURA 199-2** Nervul facial. A, B și C denotă leziuni ale nervului facial la nivelul foramenului stilomastoidian, respectiv distal și proximal de ganglionul geniculat. Liniile verzi indică fibrele parasimpatice, linia roșie indică fibrele motorii, iar liniile mov indică fibrele aferente gustative. (Adaptat după M. B. Carpenter: *Core Text of Neuroanatomy*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1978.)



o contracție difuză, continuă, a mușchilor faciali (*miokimie facială*); încercarea de a mobiliza un grup de mușchi faciali poate avea ca rezultat contracția tuturor mușchilor (*sinkinezii*); spasme hemifaciale; o lacrimație anormală (*lacrimi de crocodil*) în timpul oricărei activități a mușchilor faciali, cum ar fi mâncatul.

### PARALIZIA BELL

Este cea mai frecventă formă de paralizie a nervului facial; afectează aproximativ o persoană din 60 pe toată durata vieții. Se asociază cu virusul herpes simplex tip 1. Scăderea maximă a forței musculare este atinsă în 48 de ore, uneori precedată de o durere retroauriculară. Poate apărea hiperacuzia. Aproximativ 80% dintre pacienți se însănătoșesc în câteva săptămâni sau luni; existența paraliziei incomplete în prima săptămână reprezintă semnul de prognostic cel mai favorabil.

Diagnosticul de paralizie Bell poate fi de obicei pus clinic la pacienții cu: (1) o formă de prezentare tipică, (2) fără factori de risc sau simptome preexistente de alte cauze de paralizie facială, (3) absența leziunilor cutanate sugestive de herpes zoster în conductul auditiv extern, și (4) o examinare neurologică normală cu excepția nervului facial. În cazurile atipice sau incerte, pot fi indicate următoarele teste: VSH, evaluarea pentru diabet zaharat, titrul Lyme, dozarea enzimei de conversie a angiotensinei și studii imagistice toracice pentru o posibilă sarcoidoză, puncție lombară pentru un posibil sindrom Guillain-Barré sau RMN.

#### TRATAMENT

#### Paralizia Bell

- Utilizarea de benzi adezive de hârtie pentru a apăsa pleoapa superioară în timpul somnului și a preveni uscarea corneei
- Masarea mușchilor paretici.
- Prednisonul (60-80 mg zilnic în timpul primelor 5 zile, scăzute apoi treptat în următoarele 5 zile) pare să scurteze perioada de recuperare și să îmbunătățească modest rezultatul funcțional.
- Două studii clinice randomizate recente nu au demonstrat niciun beneficiu în urma administrării de valaciclovir sau aciclovir comparativ cu corticosteroizii ca monoterapie.

### Alte afecțiuni ale nervului facial

*Sindromul Ramsay Hunt*, cauzat de reactivarea herpesului zoster în ganglionul geniculat, se deosebește de paralizia Bell printr-o erupție veziculară la nivelul conductului auditiv extern și în faringe, ca și prin afectarea frecventă a nervului cranian opt. *Neuroamele acustice* implică frecvent nervul facial prin compresie locală. *Infarctele*, *leziunile demielinizante din scleroza multiplă* și *tumorile* reprezintă leziunile pontine mai frecvente. *Paralizia facială bilaterală* poate apărea în sindromul Guillain-Barré, sarcoidoză, boala Lyme și lepră. *Spasmul hemifacial* poate apărea în paralizia Bell, leziunile iritative ale nervului facial (de exemplu, un neurom acustic, o arteră aberantă care comprimă nervul sau un anevrism al arterei bazilare) sau ca afecțiune idiopatică. *Blefarospasmul* este un spasm recurent involuntar al ambelor pleoape care apare de obicei la persoanele vârstnice sau împreună cu spasmul altor mușchi faciali; poate ceda spontan. Cazurile de spasm hemifacial sau de blefarospasm pot fi tratate prin injecții locale de toxină botulinică în orbicularul ochiului.

**TABLELUL 199-2 AFECȚIUNI ASOCIATE CU COMPROMITEREA FUNCȚIEI OLFACTORII MĂSURATĂ PRIN TESTARE OLFACTIVĂ**

Accidentul vascular cerebral	Insuficiența renală/boala renală în stadiu terminal
Alcoolismul	Lepa
Alergiile	Medicamente
Anorexia nervoasă	Migrena
Ataxia	Narcolepsia cu cataplexie
Ataxii degenerative	Neoplasm, cranial/nazal
Boala Alzheimer	Obezitatea
Boala cu deficit de atenție/hiperactivitate	Paralizia facială
Boala Huntington	Pseudohipoparatiroidismul
Boala Lubag	Psihopatii
Boala pulmonară obstructivă	Psihoza Korsakoff
Boala pulmonară obstructivă cronică	Radiațiile (terapeutice, craniene)
Boala Parkinson	Rinosinuzită/polipoză
Boala Pick	Sarcina
Boala Refsum	Schizofrenia
Boli hepatice	Scleroza laterală amiotrofică
Boli obsesiv-compulsive	Scleroza multiplă
Congenitale	Sindromul Asperger
Deficiența de vitamină B <sub>12</sub>	Sindromul Bardet-Biedl
Deficiențe nutriționale	Sindromul Cushing
Degenerescenta de lob fronto-temporal	Sindromul deleției 22q11
Demența multi-infarct	Sindromul Down
Diabetul zaharat	Sindromul Kallmann
Disgenezia gonadală (sindromul Turner)	Sindromul picioarelor neliniștite
Encefalita herpetică	Sindromul Sjögren
Epilepsia	Sindromul SLA guamaniană/BP/demență
Expunerea la substanțe chimice toxice	Sindromul Usher
Fibroza chistică	Traumatism cranian
Fumatul	Tremorul ortostatic
Hipertrofia adenoidiană	Tulburarea afectivă sezonieră
Hipotirodismul	Tulburarea de panică
Iatrogene	Tulburarea de stres posttraumatică
Infecția cu HIV/SIDA	Tulburările somnului REM
Infecțiile căilor respiratorii superioare	Vârsta
Insuficiența corticosuprarenaliană	



## ■ ALTE AFECȚIUNI ALE NERVELOR CRANIENI

### Tulburări ale mirosului

Afecțiunile nervului olfactiv (I) sunt cauzate de interferența cu accesul substanțelor odorizante la neuroepiteliul olfactiv (pierdere transportului), leziuni ale celulelor receptoare (pierdere senzorială) sau ale căilor olfactive centrale (pierdere neurală). Cauzele tulburărilor mirosului sunt prezentate în **Tabelul 199-2**; cele mai frecvente cauze, în afara înaintării în vârstă, sunt: infecțiile severe ale căilor respiratorii superioare, traumatismele craniene și rinosinuzita cronică. Peste 50% dintre persoanele cu vârstă între 65 și 80 de ani prezintă disfuncție olfactivă idiopatică (*presbiosa*). Pacienții acuză lipsa simțului olfactiv chiar dacă pragul de percepție este între limite normale.

#### TRATAMENT

#### Tulburări ale mirosului

- Tratamentul rinitei alergice, al rinitei bacteriene, al sinuzitei, al polipilor, al neoplasmului și al anomaliilor structurale ale cavității nazale este de obicei eficient în recăpătarea mirosului.
- Nu există niciun tratament demonstrat ca eficient în tulburările olfactorii neurosenzitive; din fericire, se pot rezolva spontan.
- Cazurile produse de expunerea la fumul de țigară sau alte substanțe chimice toxice respiratorii se pot recupera dacă expunerea la toxic este stopată.
- Un studiu experimental deschis (non-orb) a demonstrat că pacienții cu hiposmie pot prezenta ameliorări dacă miros substanțe puternic odorante înainte de culcare și după ce se trezesc, timp de câteva luni.

### Nevralgia glosfaringiană

Această formă de nevralgie implică nervul cranian nouă (glosfaringian) și uneori porțiuni din nervul cranian zece (vag). Durerea este intensă și paroxistică; își are originea în fosa amigdaliană și poate fi declanșată de deglutiție. Nu există un deficit senzorial sau motor demonstrabil. Alte boli care afectează acest nerv sunt: herpesul zoster sau neuropatia de compresie cauzată de o tumoră sau un anevrism în fosa posterioară sau în foramenul jugular (când se asociază cu paralizările de nerv vag și de nerv accesoriu).

#### TRATAMENT

#### Nevralgia glosfaringiană

- Tratamentul este similar cu cel al nevralgiei trigeminale și carbamazepina este în general prima alegere.
- Dacă terapia medicamentoasă eșuează, intervenția chirurgicală (incluzând decompresia microvasculară, când compresia vasculară este dovedită, sau rizotomia fibrelor nervoase glosfaringiene și vagale la nivelul bulbului jugular) este frecvent de succes.

### Distagă și Disfonia

Pot fi cauzate de leziunile nervului vag (X). Leziunile unilaterale produc căderea palatului moale, pierderea reflexului de vărsătură, precum și a „mișcării de cortină” a peretelui lateral al faringelui, cu apariția vocii răgușite și ușor nazale. Etiologia include procese neoplazice și infecțioase la nivel meningeal, tumori și leziuni vasculare la nivelul bulbului rahidian, boli ale neuronului motor (de exemplu, SLA) sau compresia nervului laringian recurent printr-un proces

intratoracic. Aneurismele arcului aortic, dilatările atrului stâng și tumorile mediastinului și ale bronhiilor sunt cauze mult mai frecvente de paralizie izolată de coardă vocală decât afecțiunile intracraniene. Totuși, un număr important de cazuri de paralizie a nervului laringian recurent rămân idiopatice.

Când este confruntat cu un caz de paralizie laringiană, medicul trebuie să încerce să determine sediul leziunii. Dacă este intramedular, există de obicei și alte semne de afectare a trunchiului cerebral sau a cerebelului. Dacă leziunea este extramedulară, nervii glosfaringian (IX) și accesori spinal (XI) sunt afectați frecvent (sindromul de foramen jugular). Dacă leziunea este extracraniană, în spațiul laterocondilian posterior sau retroparotidian, poate exista o asociere de paralizii ale nervilor cranieni IX, X, XI și XII, și un sindrom Horner. Dacă nu există pierderea sensibilității la nivelul palatului și al faringelui și nici pareză palatină sau disfagie, leziunea este situată inferior de origine a ramurilor faringiene, care părăsesc nervul vag în regiunea cervicală înaltă; sediul frecvent al bolii este în acest caz în mediastin.

### Paralizia gâtului

Afectarea izolată a nervului accesori (XI) poate apărea oriunde de-a lungul traseului său, având ca rezultat paralizia parțială sau completă a mușchilor sternocleidomastoidian și trapez. Mai frecvent, afectările accesoriului apar în asociere cu leziuni ale nervilor cranieni IX și X la nivelul foramenului jugular sau după emergența din craniu. A fost descrisă o formă idiopatică de neuropatie accesorie, asemănătoare cu paralizia Bell; majoritatea pacienților se vindecă, dar poate fi recurentă în unele cazuri.

### Paralizia limbii

Nervul hipoglos (XII) inervează mușchii ipsilaterali ai limbii. Nucleul nervului sau fibrele sale eferente pot fi afectate de leziuni intrabulbare cum ar fi tumori, poliomieliță sau, cel mai des, boli ale neuronului motor. Leziunile meningelor bazale și ale oaselor occipitale (platibazia, invaginația condililor occipitali, boala Paget) pot comprima nervul pe traseul său extrabulbar sau în canalul hipoglosului. Pot apărea leziuni izolate de cauză necunoscută. Atrofia și fasciculațiile limbii se instalează la săptămâni sau luni după întreruperea nervului.

## ■ PARALIZII MULTIPLE DE NERVI CRANIENI

### ABORDAREA PACIENTULUI

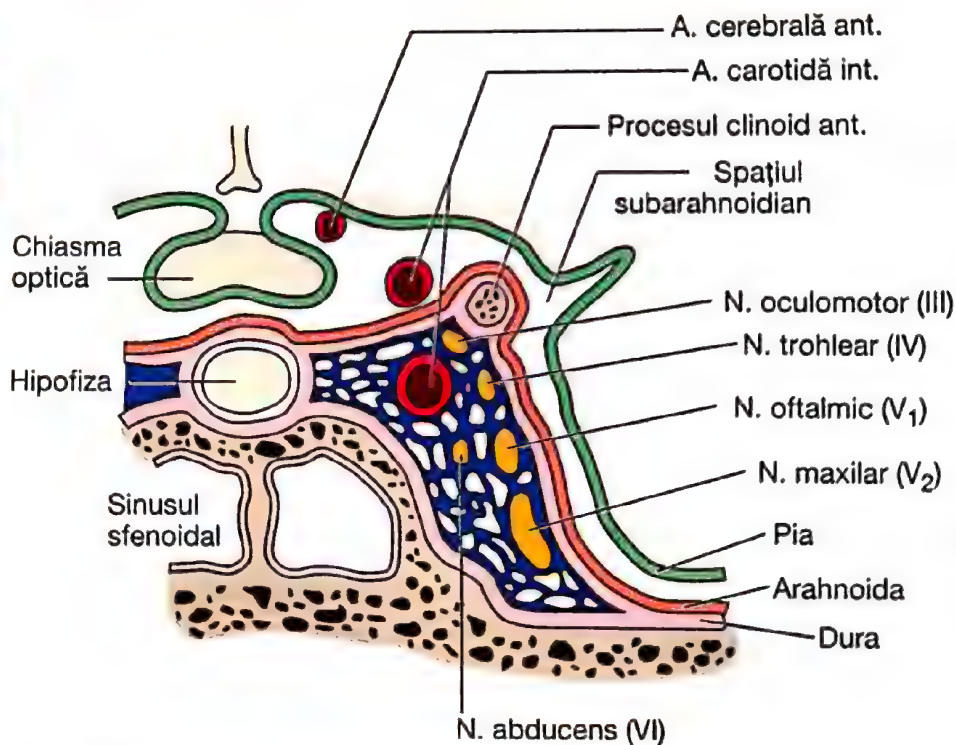
#### Paralizii multiple de nervi cranieni

Primul pas este de a determina dacă leziunea este situată în interiorul trunchiului cerebral sau în afara lui. Leziunile de pe suprafața trunchiului cerebral sunt caracterizate de afectarea nervilor cranieni adiacenți (deseori apărând în succesiune) și de afectarea târzie și mai ușoară a căilor senzitive și motorii lungi. Contrariul este adevărat în cazul leziunilor primare din interiorul trunchiului cerebral. Afectarea mai multor nervi cranieni în afara trunchiului cerebral este frecvent rezultatul traumatismelor, al infecțiilor localizate cum ar fi herpesul zoster, al cauzelor infecțioase sau noninfecțioase (în special carcinomatoase) de meningită, al bolilor granulomatoase cum ar fi granulomatoza Wegener, al bolii Behçet, al afecțiunilor vasculare, inclusiv cele asociate diabetului zaharat, al aneurismelor saculare în expansiune sau al tumorilor locale infiltrative. O tulburare pur motorie fără atrofie ridică întotdeauna problema existenței miasteniei gravis. *Diplegia facială* este frecventă



în sindromul Guillain-Barré. *Oftalmoplegia* poate apărea în sindromul Guillain-Barré (variantea Fisher) sau în encefalopatia Wernicke.

*Sindromul de sinus cavernos* (Fig. 199-3) este o afecțiune frecvent amenințătoare de viață. Adesea debutează cu o durere orbitală sau facială, edem orbital și chemozis, febră, neuropatie oculomotorie, care afectează nervii cranieni III, IV și VI, și neuropatie trigeminală care afectează ramura oftalmică ( $V_1$ ) și uneori cea maxilară ( $V_2$ ) a nervului trigemen. Tromboza sinusului cavernos, deseori secundară infecției propagate de la o celulită orbitală, de la o sursă cutanată de la nivelul feței sau de la o sinuzită, reprezintă cauza cea mai frecventă; alte etiologii includ anevrismul arterei carotide, o fistulă carotido-cavernosă (poate fi prezent un suflu la nivelul orbitei), meningioma, carcinomul nazofaringian, alte tumori sau o afecțiune granulomatoasă idiopatică (sindromul Tolosa-Hunt). În cazurile infecțioase, administrarea promptă de antibiotice cu spectru larg, drenajul tuturor abceselor constituite și identificarea agentului patogen responsabil sunt esențiale. Terapia anticoagulantă poate fi benefică în cazurile de tromboză primară. Repararea sau ocluzia arterei carotide pot fi necesare pentru tratamentul fistulelor sau al anevrismelor. Sindromul Tolosa-Hunt răspunde în general la administrarea de corticosteroizi.



**FIGURA 199-3** Anatomia sinusului cavernos în secțiune coronală, care ilustrează localizarea nervilor cranieni în relație cu sinusul vascular, artera carotidă internă (care formează o buclă anterior de planul secțiunii) și structurile învecinate.

Pentru mai multe informații, vezi Beal M. F., Hauser S. L.: Trigeminal Neuralgia, Bell's Palsy, and Other Cranial Nerve Disorders, cap. 376, p. 3360; și Doty R. L., Bromley S. M.: Disorders of Smell and Taste, cap. 29, p. 241, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 200

### Afecțiunile măduvei spinării

Afecțiunile măduvei spinării sunt frecvent devastatoare, dar cele mai multe sunt reversibile dacă sunt recunoscute și tratate în stadiile precoce (Tabel 200-1). Cunoașterea anatomiei măduvei spinării este adesea cheia unui diagnostic corect (Fig. 200-1).

#### ■ SEMNE ȘI SIMPTOME

Simptomele senzoriale includ adesea paresteziile, care se pot localiza la unul sau ambele picioare și urcă în partea superioară. Nivelul senzorial este obiectiv prin identificarea de către pacient a unor stimuli obținuți prin înțeparea cu un ac sau aplicarea unor vibrații și se corelează cu localizarea leziunilor transverse. Pacientul prezintă durere izolată, pierderea sensibilității la nivelul umerilor (pattern tip „capă” sau „siringomielie”) sau pierderea sensibilității vibratorii (artrokinetice) la nivelul unui hemicorp și pierderea controlaterală a sensibilității dureroase/termice (sindromul de hemimăduvă Brown-Séquard).

Simptomele motorii sunt cauzate de întreruperea tracturilor corticospinale, care duce la tetraplegie sau paralizie cu creșterea tonusului muscular, reflexe osteotendinoase profunde, hiperactive, și răspuns plantar extensor. În cazul leziunilor acute severe, inițial apare stare flască a membrilor și areflexie (șocul spinal).

Disfuncția sistemului vegetativ include în principal retenția urinară; trebuie să ridice suspiciunea de afecțiune a măduvei spinării când se asociază cu dureri de spate sau gât, slăbiciune musculară și/sau un nivel senzorial.

Durerea poate fi prezentă. Durerea pe linia mediană a tractului posterior permite localizarea leziunii; durerea interscapulară poate fi primul semn al compresiei măduvei toracale mijlocii; durerea radiculară poate indica plasarea mai laterală a leziunii spinale; durerea cauzată de leziunea măduvei inferioare (conul medular) poate fi localizată în zona lombară inferioară.

#### ■ SEMNE SPECIFICE LEGATE DE NIVELUL LEZIUNII SPINALE

Indicatorii aproximativi ai nivelului leziunii includ: localizarea nivelului senzorial, o bandă de hiperalgezie/hiperpatie la nivelul terminal superior al afectării senzoriale, identificarea unei atrofii izolate sau a unor fasciculații sau abolirea unui singur reflex osteotendinos la un anumit segment al măduvei spinării.

#### Leziunile situate în apropiere de foramen magnum

Acestea pot produce pareza umărului și a brațului ipsilateral, urmată de pareza membrului inferior ipsilateral, apoi a piciorului controlateral și în final a membrului superior controlateral și paralizie respiratorie.

#### Măduva cervicală

Leziunile măduvei cervicale sunt cel mai bine localizate prin observarea pattern-ului de pareză motorie și a areflexiei; umăr (C5), biceps (C5-C6), brahioradial (C6), triceps/extensorii degetelor și ai pumnului (C7), flexorii degetelor și ai pumnului (C8).

#### Măduva toracică

Leziunile măduvei toracice se localizează prin identificarea unui nivel senzitiv în zona trunchiului. Markerii de utilitate se află la nivelul mameloanelor (T4) și al ombilicului (T10).



**TABELUL 200-1 AFECȚIUNILE TRATABILE ALE MĂDUVEI SPINĂRII****Compresive**

Neoplasm epidural, intradural sau intramedular

Abces epidural

Hemoragie epidurală

Spondiloză cervicală

Hernie de disc

Compresie posttraumatică prin fractură sau luxație vertebrală, sau hemoragie

**Vasculare**

Malformație arteriovenoasă

Sindrom antifosfolipidic și altă stare de hipercoagulabilitate

**Inflamatorii**

Scleroză multiplă

Neuromielită optică

Mielită transversă

Sarcoidoză

Mielopatia din sindromul Sjögren

Lupusul sistemic eritematos

Vasculită

**Infecții**

Virale: VZV, HSV-1 și -2, CMV, HIV, HTLV-1 etc.

Bacteriene și micobacteriene: *Borrelia*, *Listeria*, sifilis etc.*Mycoplasma pneumoniae*

Infecții parazitare: schistosomiaza, toxoplasmoza

**De dezvoltare**

Siringomielia

Meningomiелocel

Sindromul distrofiei spinale acute

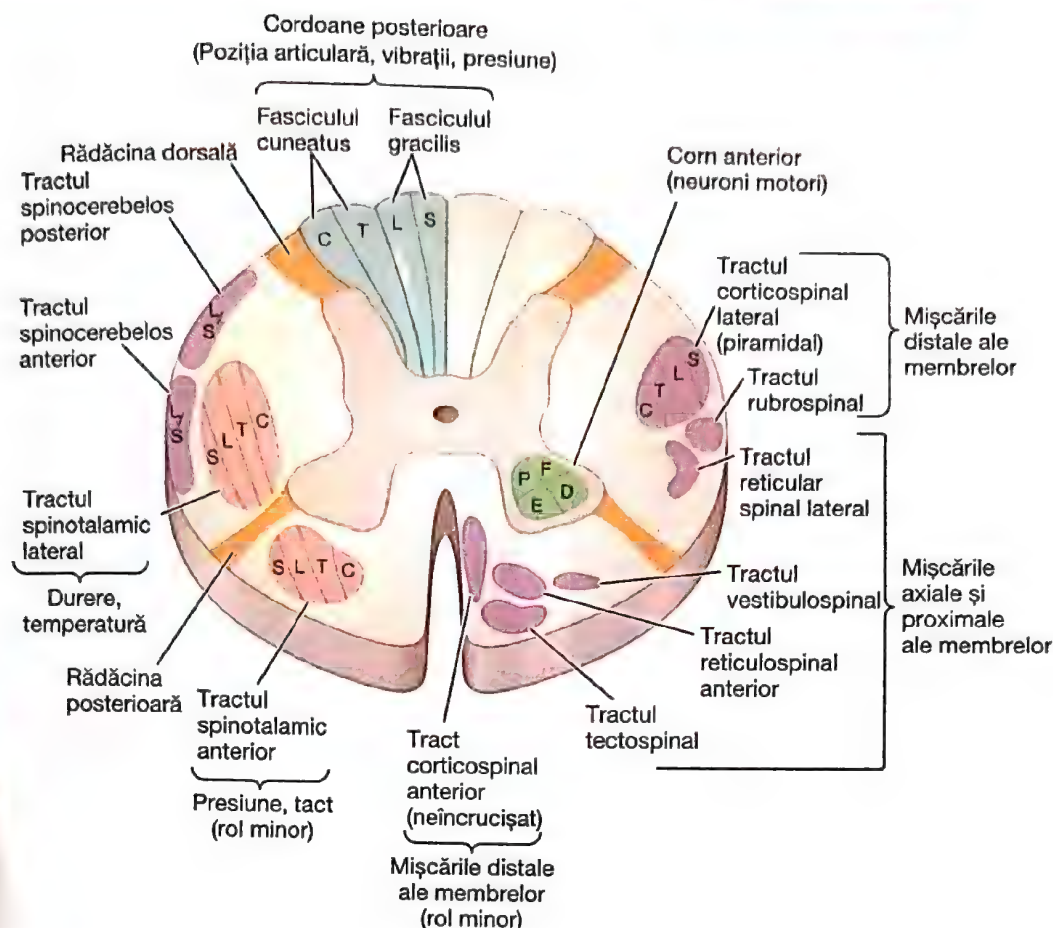
**Metabolice**Deficiența de vitamina B<sub>12</sub> (degenerescenta subacută combinată)

Deficiența de cupru

**Abrevieri:** CMV, citomegalovirus; HSV, virusul herpes simplex; HTLV, virusul limfocitotrop uman cu celule T; VZV, virusul varicelo-zosterian.

**Măduva lombară**

Leziunile situate superior în măduva lombară paralizează flexia coapsei și extensia la nivelul genunchiului, cu abolirea reflexului rotulian, în timp ce leziunile situate în zona lombară inferioară a măduvei spinării afectează mișcările piciorului și ale gleznei, flexia genunchiului și extensia coapsei, cu abolirea reflexului ahilean.



**FIGURA 200-1** Secțiune transversală prin măduva spinării, cu reprezentarea structurii, ilustrând principalele căi ascendente (stânga) și descendente (dreapta). Tracturile spino-talamice anterioare și laterale urcă controlateral față de partea corpului pe care îl inervează. C, cervical; E, extensori; F, flexori; L, lombar; P, proximal; S, sacral; T, toracic.

### Măduva sacrală (conul medular)

Leziunile la acest nivel determină anestezie în șă, disfuncția timpurie a vezicii urinare/intestinală, impotență sexuală; forța musculară este în mare măsură păstrată.

### Coadă de cal (aglomerare de rădăcini nervoase derivate din măduva inferioară)

Leziunile sub nivelul zonei terminale a măduvei spinării la nivelul L<sub>1</sub> produc parapareză flască asimetrică, areflexie cu disfuncția vezicii urinare/intestinală și pierderea sensibilității sub L<sub>1</sub>; durerea este comună și proiectată la nivelul perineului sau al coapselor.

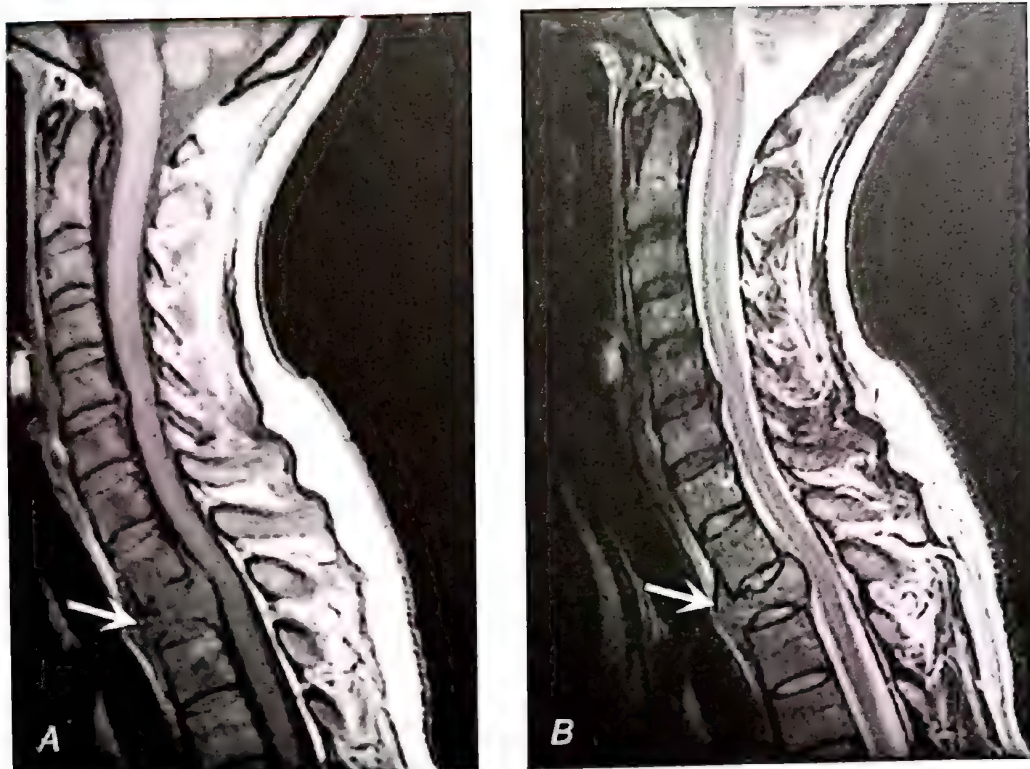
### ■ SINDROAME INTRAMEDULARE ȘI EXTRAMEDULARE

Afecțiunile măduvei spinării pot fi intramedulare (dezvoltate din substanța medulară) sau extramedulare (compresia măduvei spinării sau a vaselor de sânge). Leziunile extramedulare produc adeseori durere radiculară, semne corticospinale timpurii și pierderea sensibilității în zona sacrală. Leziunile intramedulare determină durere cu caracter de arsură slab localizate, semne corticospinale mai puțin proeminente și cruță sensibilitatea perineală/sacrală.

### ■ AFECȚIUNI ACUTE ȘI SUBACUTE ALE MĂDUVEI SPINĂRII (VEZI CAP. 21)

Compresiile neoplazice ale măduvei spinării (Cap. 21): Majoritatea neoplasmelor au origine epidurală, fiind rezultatul metastazelor de la nivelul corpilor





**FIGURA 200-2** Compresie epidurală a măduvei spinării cauzată de un cancer de sân. Examenul RMN sagital T1-ponderat (A) și T2-ponderat (B) la nivelul joncțiunii cervicotoracice relevă fractura prin compresie a corpului vertebral toracic 2, cu dislocare posterioară și compresia măduvei toracice superioare. Semnalul de intensitate scăzută la nivelul măduvei osoase (A) semnifică înlocuirea de către tumoră.

vertebrali adiacenți (Fig. 200-2). Aproape orice tumoră malignă poate produce metastaze la acest nivel, mai frecvente fiind ale sânelui, ale plămânului, ale prostatei, limfoamele și discraziile plasmocitelor. Măduva toracică este cel mai frecvent implicată. Durerea posterioară este simptomul inițial, se accentuează în decubit dorsal, sensibilitatea locală precedând alte simptome cu mai multe săptămâni. Compresia medulară cauzată de metastaze este o urgență medicală; în general, terapia nu va anula paralizia cu o durată de peste 48 de ore.

**Abcese spinale epidurale:** se prezintă cu o triadă clinică: febră, durere spinală dorsală pe linia mediană și pareză rapid progresivă; odată ce semnele neurologice apar, progresia compresiei este adesea rapidă.

**Hematoamele spinale epidurale:** se manifestă prin durere focală sau radiculară, urmată de semne variabile de afectare a măduvei spinării sau a conului medular.

**Hernierea acută a discului:** hernierea unui disc cervical sau toracic este mai rar întâlnită în comparație cu cea a unui disc lombar.

**Infarctul măduvei spinării:** infarctul la nivelul arterei spinale anterioare produce paraplegie sau tetraplegie, pierderea disociată a sensibilității afectând sensibilitatea dureroasă și termică, dar cruță sensibilitatea vibratorie și atrokinetică (arterele spinale posterioare) și pierderea controlului sfincterian. Debutul poate fi brusc sau progresiv în minute sau ore. Infarctul măduvei spinării este asociat cu ateroscleroza aortică, anevrismul disecant de aortă, ocluzia arterei vertebrale, intervenții chirurgicale pe aortă sau hipotensiunea arterială profundă. Tratamentul se adresează afecțiunii predispozante.

**Mielopatii mediate imun:** mielopatia transversă acută (MTA) apare la 1% dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic; se asociază cu anticorpii antifosfolipidici.



Sindromul Sjögren, sindromul Behçet, bolile mixte de țesut conjunctiv și vasculita p-ANCA reprezintă alte cauze. Sarcoidoza poate produce MTA cu edem important al măduvei spinării. Bolile demielinizante [neuromielita optică (NMO) sau scleroza multiplă] se pot manifesta ca MTA; corticosteroizii (metilprednisolon i.v., urmat de prednison p.o.) sunt indicați pentru simptomele moderate până la severe; cazurile refractare pot răspunde la plasmafereză (Cap. 202). Tratamentul cu micofenolat mofetil (250 mg x 2/zi, crescând treptat doza până la 1 000 mg x 2/zi) sau anticorpi mononucleari anti-CD 20 poate proteja împotriva recidivării în NMO. Alte cazuri de MTA sunt idiopatice.

**Mielopatii infecțioase:** herpes zosterul este cea mai frecventă etiologie virală, dar au fost identificați și virusul herpes simplex tip 1 și tip 2, EBV, CMV și virusul rabiei. În cazurile de suspiciune de mielită virală, se începe tratamentul cu antivirale până la sosirea rezultatelor de la laborator. Etiologia bacteriană sau micobacteriană este mai rară. Schistosomiaza este o importantă cauză universal răspândită la mielita parazitară.

## ■ MIELOPATII CRONICE

**Mielopatia spondilică:** este una dintre cele mai frecvente cauze ale dificultăților la mers în rândul persoanelor vârstnice. Se manifestă prin dureri și rigiditate la nivelul gâtului și umărului, durere radiculară la nivelul brațului și parapareză spastică progresivă cu parestezii și pierderea sensibilității vibratorii; în cazurile grave poate apărea incontinență urinară. Reflexele osteotendinoase la nivelul membrelor superioare sunt diminuate de un anumit nivel. Diagnosticul este stabilit cel mai bine prin RMN. Tratamentul este chirurgical (Cap. 54).

**Malformații vasculare:** reprezintă cea mai importantă cauză tratabilă de mielopatie progresivă sau episodică. Pot apărea la orice nivel; diagnosticul este adeseori sugerat de RMN cu rezoluție înaltă (Fig. 200-3), dar este confirmat prin angiografie selectivă spinală. Embolizarea, cu ocluzia vaselor colaterale majore, reprezintă tratamentul de elecție.

**Mielopatii asociate cu retrovirusurile:** infecția cu HTLV-1 poate produce parapareză spastică lent progresivă, cu dureri, pierderea sensibilității și tulburări vezicale variabile; diagnosticul se stabilește prin evidențierea anticorpilor specifici în ser. Tratamentul este simptomatic. O mielopatie vasculară progresivă poate să apară, de asemenea, în infecția cu HIV.

**Siringomielia:** reprezintă o expansiune cavitara a măduvei spinării, care poate produce o mielopatie progresivă; poate fi o manifestare izolată sau se poate asocia cu protruzia amigdalelor cerebeloase în canalul spinal cervical (malformație Chiari tip 1). Manifestările tipice sunt pierderea sensibilității dureroase/termice la nivelul gâtului, al umerilor, al antebrațelor și al mâinilor, pareză areflexică a membrelor superioare și parapareză spastică progresivă; de asemenea, pot apărea cefalee declanșată de tuse, parestezii la nivelul feței sau cifoscolioză toracică. Diagnosticul se bazează pe RMN, iar tratamentul este chirurgical, dar adeseori inefficient.

**Scleroza multiplă:** afectarea măduvei spinării este frecventă, fiind o cauză majoră de dizabilitate în formele progresive de SM (Cap. 202).

**Degenerescența mixtă subacută (deficiența de vitamină B<sub>12</sub>):** se prezintă cu parestezii la nivelul mâinilor și al picioarelor, pierderea precoce a sensibilității vibratorii/artrokinetice, pareză progresivă spastică/ataxică și abolirea reflexelor determinată de o neuropatie periferică supraadăugată; pot fi prezente modificările mintale („nebulia megaloblastică”) și atrofie optică, ca și o anemie macrocitară. Diagnosticul este confirmat printr-un nivel seric scăzut de vitamină B<sub>12</sub>.





**FIGURA 200-3** Malformație arteriovenoasă. Examen RMN sagital al măduvei toracice: tehnica pe gol  $T_2$  ghidată ecografic (*stânga*) și imagine  $T_1$  post-constrast (*dreapta*). Pe imaginea  $T_2$ -ponderată (*stânga*), intensitatea anormal de înaltă a semnalului este notată în zona centrală a măduvei (*vârful săgeților*). Numeroase puncte fără flux creștează măduva dorsală și ventrală (*săgeată*). Acestea reprezintă plexuri venoase anormal de dilataate de către o fistulă arteriovenoasă durală. După administrarea substanței de contrast (*dreapta*) sunt vizualizate multiple vene mărite, serpinginoase (*săgeți*) la nivelul măduvei toracice anterioare și posterioare, diagnostice pentru fistula arteriovenoasă. Acest pacient era un bărbat în vârstă de 54 de ani cu un istoric de parapareză progresivă de 4 ani.

niveluri crescute ale homocisteinei și ale acidului metilmalonic. Tratamentul constă în corectarea deficitului vitaminic cu 1 mg de vitamină  $B_{12}$  i.m., repetat la intervale regulate sau chiar urmat de tratament oral.

**Mielopatia hipocuprică:** este aproape identică din punct de vedere clinic cu degenerescența mixtă subacută (mai sus). Diagnosticul se bazează pe evidențierea nivelului seric scăzut de cupru și de ceruloplasmină. Unele cazuri sunt idiopatice, iar altele sunt urmarea unor proceduri GI care împiedică absorbția. Tratamentul constă în administrarea de suplimente cu cupru.

**Tabesul dorsal (sifilis terțiar):** simptomele constau în dureri lancinante, ataxie la mers, tulburări vezicale și crize viscerale. Semnele cardinale ale tabesului sunt abolirea reflexelor la nivelul picioarelor, afectarea sensibilității vibratorii/artrokinetice, semnul Romberg și pupile Argyll-Robertson, care nu se contractă la lumină, dar reacționează la acomodare.

**Paraplegia spastică familială:** cazurile de spasticitate progresivă și pareza picioarelor apar pe baze familiale; poate fi cu transmitere autozomal dominantă, recesivă sau X-linkată. Au fost identificați peste 20 de loci diferiți.

**Adrenomieloneuropatia:** este o afecțiune X-linkată, o variantă a adrenoleucodistrofiei. Afectează de obicei bărbații cu antecedente de insuficiență suprarenaliană și care dezvoltă apoi o parapareză progresivă spastică. Femeile heterozigote pot dezvolta mielopatie progresivă cu evoluție lentă, fără insuficiență suprarenaliană. Diagnosticul se bazează pe nivelul ridicat în ser al acizilor grași cu lanț foarte lung. Nu există o terapie eficientă, dar s-au încercat transplantul de măduvă hematopoietică și suplimente nutriționale.

## ■ COMPLICAȚII

Complicațiile includ: tulburări vezicale cu risc crescut de infecție urinară, tulburări ale motilității intestinale, ulcere cutanate de presiune, insuficiență respiratorie în leziunile cervicale înalte, hipertensiune arterială paroxistică sau hipotensiune arterială cu modificări de volum, hipertensiune arterială severă și bradicardie cu răspuns la stimulii nocivi, distensia vezicală sau intestinală, tromboze venoase și embolie pulmonară.

Pentru mai multe informații, vezi Hauser S. L., Ropper A. H.: Diseases of the Spinal Cord, cap. 377, p. 3366, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 201

## Tumorile sistemului nervos

### ABORDAREA PACIENTULUI

### Tumorile sistemului nervos

**Manifestări clinice:** tumorile cerebrale de orice tip se prezintă de obicei cu simptome și semne generale și/sau focale. Simptomele nespecifice generale includ: cefalee, tulburări cognitive, de personalitate și de mers. Cefaleea clasică asociată cu o tumoră cerebrală este mai evidentă dimineața și se ameliorează în timpul zilei, dar acest pattern apare astăzi doar la un număr mic de pacienți. Edemul papilar sugerează creșterea presiunii intracraniene. Semnele și simptomele focale includ: hemipareză, afazie sau deficite de câmp vizual, care sunt în mod tipic subacute și progresive. Convulsiile sunt manifestări frecvente, care apar la aproximativ 25% dintre pacienții cu metastaze cerebrale sau gliome maligne.

**Evaluare:** tumorile cerebrale primitive nu produc anormalități serologice caracteristice neoplasmelor, cum ar fi un VSH crescut sau prezența de antigene specifice tumorale, spre deosebire de metastaze. RMN-ul cu contrast este testul diagnostic de elecție pentru orice pacient cu suspiciune de tumoră cerebrală; CT este rezervată pentru pacienții cu contraindicații pentru RMN. Tumorile cerebrale maligne sunt mai bine vizualizate cu contrast și pot prezenta arii centrale de necroză; caracteristic este edemul înconjurător al substanței albe. Gliomele cu malignitate scăzută nu prezintă în mod caracteristic contrast crescut. Testele adiționale, de exemplu angiograma cerebrală, EEG sau puncția lombară, sunt rareori indicate sau utile.



**TRATAMENT SIMPTOMATIC**

- Corticosteroizii (dexametazonă 12-16 mg/zi în doze divizate p.o. sau i.v.) pentru scăderea edemului.
- Anticonvulsivantele (levitiracetam, topiramat, lamotrigină, acid valproic sau lacosamid), pentru pacienții care prezintă convulsii, nu au rol profilactic.
- Pentru pacienții imobilizați, se administrează doze scăzute de heparină, s.c.

**TRATAMENT DEFINITIV**

- Se bazează pe tipul specific de tumoră și include: tratament chirurgical, radioterapie (RT) și chimioterapie.

**■ TUMORI CEREBRALE PRIMITIVE****Astrocitoamele**

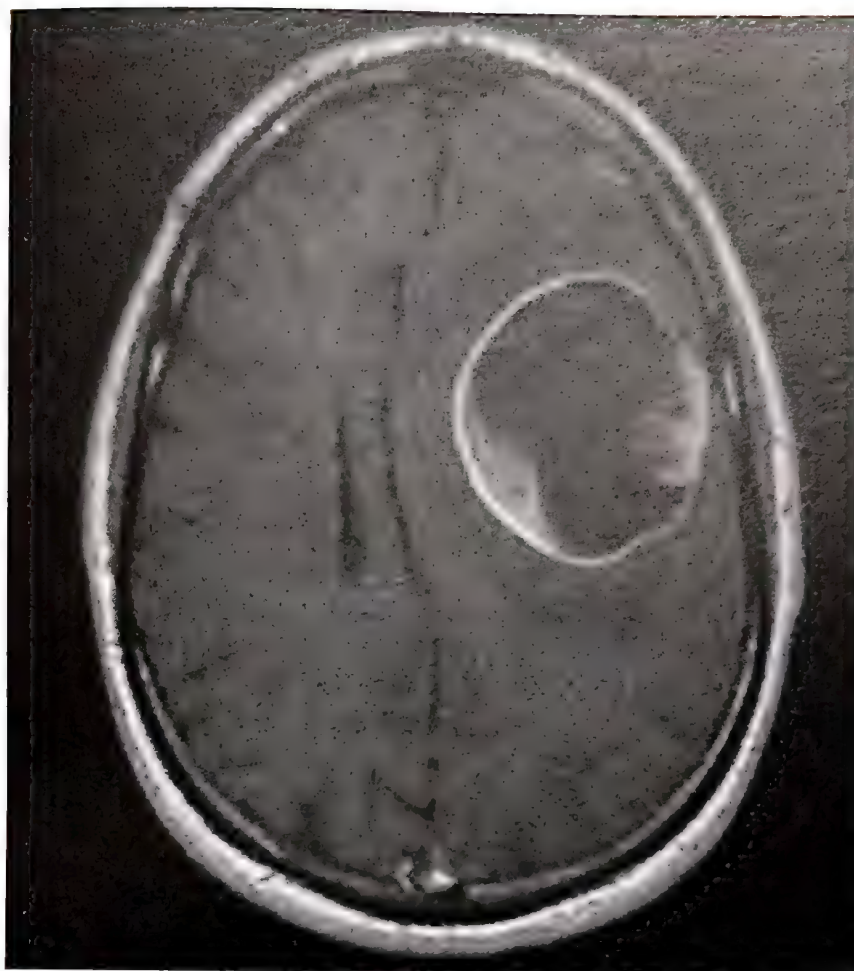
Astrocitomul este o tumoră infiltrativă cu origine prezumtivă în celulele gli-ale, fiind cea mai frecventă tumoră primitivă intracraniană. Expunerea la radiații ionizante reprezintă singurul factor de risc cunoscut; un număr de sindroame ereditare rare (neurofibromatoza, scleroza tuberoasă) se asociază cu risc crescut de astrocitoame. Infiltrația de-a lungul căilor substanței albe împiedică adesea rezecția totală. Studiile imagistice (Fig. 201-1) nu evidențiază extinderea completă a tumorii. Tumorile de gradul I (astrocitomul pilocitic) sunt cele mai frecvente tumori la copil, localizate în mod tipic la nivelul cerebelului, cu prognostic excelent după excizia chirurgicală completă. Astrocitoamele de gradul II se manifestă de obicei prin convulsii apărute la adulții tineri; dacă este posibil, trebuie rezecate chirurgical. RT și agenții chimioterapici de tipul temozolamidului sunt din ce în ce mai mult utilizați și pot fi utili. Astrocitoamele de gradul III (astrocitoame anaplastice) și de gradul IV (glioblastoame) au tratament similar cu rezecția chirurgicală de maximă siguranță, urmată de RT cu administrare concomitentă și adjuvantă de temozolamid sau cu RT și temozolamid, dar ca tratament adjuvant. Supraviețuirea medie în glioblastom este de 12-15 luni. Invariabil, glioblastoamele recidivează, opțiunile de tratament incluzând reintervenție chirurgicală, implantarea de cașete cu carmustină și chimioterapice (bevacizumab). Factorii de prognostic nefavorabil cei mai importanți pentru astrocitoamele cu malignitate mare sunt vârsta înaintată, caracteristicile histologice de glioblastom, starea generală precară și tumora nerezecabilă.

**Oligodendroglioamele**

În general, oligodendroglioamele răspund mai bine la tratament și au un prognostic mai bun în comparație cu tumorile astrocitare pure. Sunt mai puțin infiltrative și adeseori calcificate parțial. Tratamentul este chirurgical și, dacă este necesar, radio- și chimioterapic. Supraviețuirea medie depășește 10 ani. Răspunsul la chimioterapie este îmbunătățit când sunt prezente deleții ale cromozomilor 1p și 19q.

**Ependimoamele**

Aceste tumori derivă din celulele ependimale; au o celularitate mare. La adult, sunt localizate mult mai frecvent în canalul spinal decât în encefal. Dacă este posibilă excizia totală, prognosticul este excelent. Tumorile rezectate parțial recidivează și necesită radioterapie.



**FIGURA 201-1** RMN cu semnal T1 post-gadolinIU al unui glioblastom chistic mare situat în lobul frontal stâng.

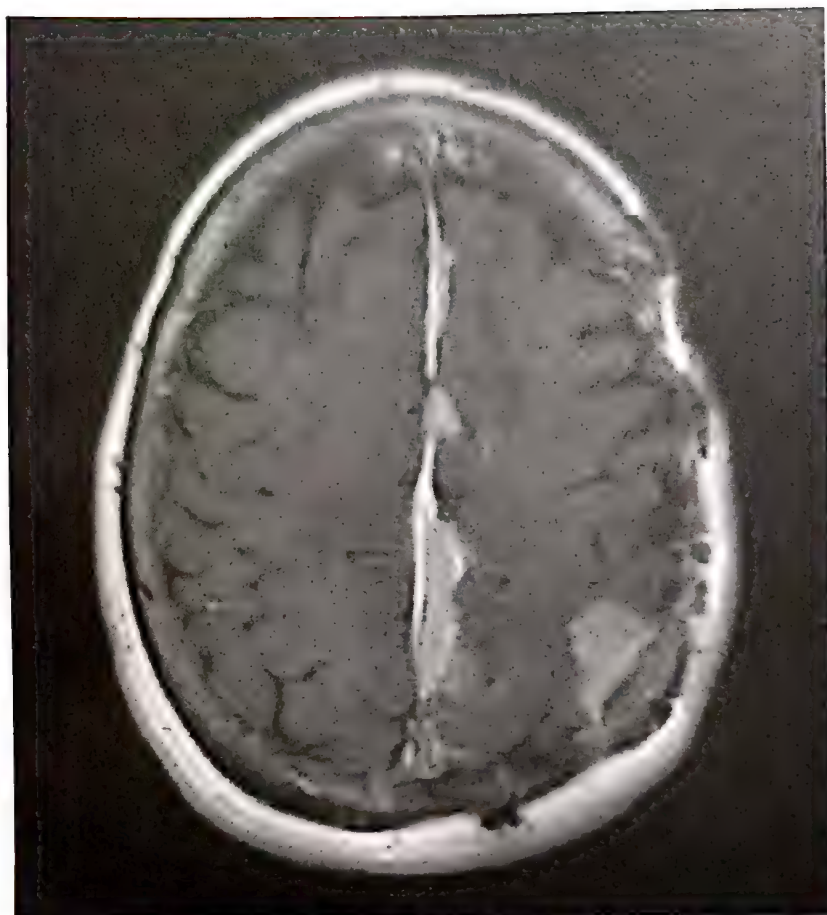
### Limfomul primitiv al SNC

Este un neoplasm al celulelor B; apare în special la pacienții imunodepresați (transplant de organe, SIDA). Se poate prezenta ca o singură leziune de masă, leziuni de masă multiple sau boală meningeală. Mulți pacienți prezintă răspuns tranzitoriu, uneori dramatic, la administrarea de corticosteroizi; de aceea, de câte ori este posibil, nu se administrează corticosteroizi până la obținerea rezultatelor biopsiei. Pacienții trebuie testați pentru HIV; extensia bolii este evaluată prin PET sau CT al întregului corp, RMN al coloanei vertebrale, analiza LCR și examinarea oculară cu lampa cu fantă. La pacienții imunocompetenți, tratamentul cu doze mari de metotrexat prelungește supraviețuirea medie cu 50 de luni; aceasta poate fi crescută prin administrarea concomitentă de RT a întregului craniu și combinații adiționale de alți agenți chimioterapeutici (de exemplu, citarabină sau rituximab). La pacienții imunocompromiși, prognosticul este nefavorabil; tratamentul constă din doze înalte de metotrexat, RT al întregului craniu și, în infecția cu HIV, terapie antiretrovirală.

### Meduloblastoamele

Sunt cele mai frecvente tumori cerebrale maligne la copil. 50% dintre meduloblastoame se localizează în fosa posterioară; au celularitate înaltă; provin din precursorii celulelor nervoase. Tratamentul este chirurgical, radio- și chimioterapic. Aproximativ 70% dintre pacienți supraviețuiesc pe termen lung, dar cu afectare neurocognitivă semnificativă.





**FIGURA 201-2** RMN cu semnal T1 post-gadolinu care evidențiază meningioame multiple de-a lungul falx cerebri și în cortexul parietal stâng.

### Meningioamele

Meningioamele sunt cele mai frecvente tumori primitive cerebrale; sunt mase extraaxiale atașate de dura mater; imaginea unei mase tumorale cu contrast este esențială pentru diagnostic (**Fig. 201-2**). Rezecția chirurgicală totală a meningioamelor benigne simpatice este curativă. În cazul rezecției subtotale, RT locală reduce recurențele. Meningioamele mici, asimptomatice pot fi urmărite radiologic, fără a se interveni chirurgical. Meningioamele cu trăsături de agresivitate se excizează chirurgical, apoi se aplică RT.

### Schwannoamele

Schwannoamele vestibulare se manifestă prin surditate unilaterală progresivă, neexplicată. RMN-ul evidențiază o masă densă, uniform dezvoltată la nivelul unghiului cerebello-pontin. Excizia chirurgicală poate să păstreze auzul la nivelul urechii implicate.

### ■ TUMORILE CEREBRALE METASTATICE

Majoritatea metastazelor cerebrale se realizează pe cale hematogenă. Metastazele craniene invadează rareori creierul; ele pot comprima țesutul cerebral adiacent și nervii cranieni sau pot produce obstrucția sinusurilor venoase intracraniene. Tumorile primare care metastazează frecvent în sistemul nervos sunt listate în **Tabelul 201-1**. RMN evidențiază metastazele cerebrale ca leziuni bine delimitate și de dimensiuni mai mari pe imaginile cu gadolinu. Aspectul inelar este nespecific; diagnosticul diferențial include: abcesul cerebral, necroză

**TABELUL 201-1 FRECVENȚA TUMORILOR PRIMITIVE CARE METASTAZEAZĂ LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL**

	Cerebrale, %	ML, %	CEMS, %
Plămân	41	17	15
Sân	19	57	22
Melanom	10	12	4
Prostată	1	1	10
Tract GI	7	—	5
Renal	3	2	7
Limfom	< 1	10	10
Sarcom	7	1	9
Altele	11	—	18

**Abrevieri:** CEMS, compresie epidurală a măduvei spinării; GI, gastrointestinal; ML, metastază leptomeningeală.

de iradiere, toxoplasmoza, granuloamele, tuberculoza, sarcoidoza, leziunile demielinizante, tumorile cerebrale primitive, limfomul SNC, accidentul vascular cerebral, hemoragia și traumatismele. Screeningul pentru cancerul ocult include: examinarea pielii și a glandei tiroide; antigenul carcino-embrionic în sânge (CEA) și teste funcționale hepatice; CT toracic, abdominal și pelvian. La aproximativ 10% dintre pacienți, un cancer sistemic se poate manifesta prin metastaze cerebrale; pentru planificarea tratamentului, este necesară biopsia tumorii primare sau a metastazelor cerebrale accesibile. Tratamentul constă în administrarea de corticosteroizi, anticonvulsivante, RT sau intervenție chirurgicală. Adeseori, se administrează RT al întregului craniu deoarece există multiple depozite microscopice de celule tumorale în creier; radiocirurgia stereotaxică este benefică pentru pacienții cu maximum trei metastaze demonstrate la RMN. Dacă se descoperă o singură metastază, tratamentul constă în excizie chirurgicală urmată de RT al întregului encefal. Chimioterapia sistemică poate determina un răspuns bun în cazurile rare de tumori înalt chimiosensibile (de exemplu, tumorile cu celule germinale).

### Metastazele leptomeningeale

Manifestările clinice ale metastazelor leptomeningeale includ: cefalee, encefalopatie, simptome ale nervilor cranieni sau poliradiculare. Diagnosticul se bazează pe citologia LCR, RMN (depozite tumorale nodulare meningeale sau contrast meningeal difuz) sau biopsia meningeală. Se asociază cu hidrocefalie din cauza obstrucției căilor de transport ale LCR. Tratamentul este paliativ, frecvent cu RT sau chimioterapie.

### Compresia malignă a măduvei spinării

(Vezi Cap. 21). Expansiunea ultrioară a metastazelor vertebrale în spațiul epidural produce compresia măduvei spinării. Tumorile primitive implicate includ cancerul pulmonar, de sân sau prostată. Durerea de spate (> 90%) precede apariția slăbiciunii musculare, a nivelului senzitiv și a incontinenței. Este o urgență medicală; este esențială recunoașterea precoce a compresiei măduvei



spinării pentru a preveni sechelele neurologice definitive. Diagnosticul se bazează pe RMN-ul coloanei vertebrale.

#### ■ COMPLICAȚIILE RADIOTERAPIEI

După RT a SNC apar leziuni care pot fi clasificate în 3 pattern-uri:

1. Afectare acută – cefalee, somnolență, agravarea deficitelor neurologice care apar în timpul sau imediat după RT. Se observă rar în cadrul protocoalelor curente. Se poate preveni și trata cu corticosteroizi.
2. Afectare precoce – somnolență (la copii), semnul Lhermitte; apare la câteva săptămâni sau luni după RT. Se asociază cu creșterea semnalului T2 și uneori a consolidării pe RMN. Este autolimitantă și răspunde la corticoterapie.
3. Afectarea tardivă – demență sau alte deficite neurologice progresive; în mod tipic, apare la luni sau ani de zile după RT. Se observă anomalii ale substanței albe la RMN (leucoencefalopatie) sau masă tumorală cu contrast crescut, cu aspect inelar (necroză de iradiere). PET face diferența între necroza de iradiere și recidiva tumorală. Necroza de iradiere progresivă este tratată paliativ, prin rezecția chirurgicală, dacă nu poate fi tratată cu corticosteroizi. Afectarea prin iradiere a arterelor mari accelerează dezvoltarea aterosclerozei, dar un risc crescut de accident vascular cerebral devine semnificativ numai la câțiva ani după RT. Disfuncția endocrină este cauzată de efectele întârziate ale RT asupra hipofizei sau a hipotalamusului. Dezvoltarea unui neoplasm secundar este un alt risc al iradierii terapeutice, care apare la mai mulți ani după expunere.

Pentru mai multe informații, vezi DeAngelis L. M., Wen P. Y.: Primary and Metastatic Tumors of the Nervous System, cap. 379, p. 3382, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 202

### Scleroza multiplă (SM)

SM se caracterizează prin inflamație cronică și distrugerea selectivă a mielinei SNC. Din punct de vedere patologic, zonele multiple de cicatrizare din SM se numesc *plăci*. Se crede că etiologia este autoimună, cu susceptibilitate determinată de factori genetici și de mediu. SM afectează aproximativ 350 000 de americani; debutul este cel mai frecvent în perioada de adult; femeile sunt afectate mai mult de trei ori în comparație cu bărbații.

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Debutul SM poate fi abrupt sau insidios. Unii pacienți prezintă simptome atât de ușoare, încât nu pun pacientul în situația de a cere îngrijire medicală timp de luni sau ani. Cele mai frecvente sunt atacurile de disfuncție neurologică care durează de obicei săptămâni sau luni și care sunt urmate de recuperare variabilă; unii pacienți prezintă inițial deteriorare neurologică progresivă, lentă. Simptomele se agravează treptat cu starea de fatigabilitate, efortul fizic sau căldura. Manifestările SM sunt variabile, dar includ de obicei slăbiciune și/sau tulburări senzoriale implicând membrele, tulburări de vedere, de mers și de coordonare, micțiuni imperioase sau frecvente și stare de oboseală anormală. Implicarea

motorie se manifestă ca oboseală în timpul activității, dificultăți de mers și absența dexterității. Sunt frecvente paresteziile localizate, „furnicături și ace” și senzația de „zonă moartă”. Nevrita optică poate determina vedere încețoșată în câmpul vizual central, adesea asociată cu dureri retroorbitale accentuate de mișcările oculare. Implicarea trunchiului cerebral determină diplopie, nistagmus, vertij, dureri faciale, parestezii, slăbiciune, hemispasm sau miokimie (contractii vibratorii cronice ale musculaturii faciale). Ataxia, tremorul și disartria apar în cazul lezării căilor cerebelare. Simptomul Lhermitte, o senzație pasageră asemănătoare trecerii curentului electric, produsă de flectarea gâtului, apare în afectarea măduvei spinale cervicale. Criteriile de diagnostic sunt enumerate în [Tabelul 202-1](#); afecțiunile care pot fi confundate cu SM sunt listate în [Tabelul 202-2](#).

## ■ EXAMENUL FIZIC

De obicei, semnele anormale la examinare sunt mai larg răspândite decât se așteaptă în urma anamnezei. Se verifică anomaliile în câmpul vizual, pierderea acuității vizuale, tulburarea percepției culorilor, paloare sau papilită optică, defect pupilar aferent (dilație paradoxală la lumina directă, urmată de constricție ca răspuns la lumina indirectă), nistagmus, oftalmoplegie internucleară (întârzierea sau dispariția adducției la un ochi, însoțită de nistagmus la ochiul în abducție, la tentativa de a orienta privirea orizontală spre lateral), parestezii sau slăbiciune facială, disartrie, slăbiciune și spasticitate, hiperreflexie, clonus talocrural, ataxie, tulburări senzoriale.

## ■ EVOLUȚIA BOLII

Există patru categorii generale:

- *SM recidivantă-remitentă (SMRR)* se caracterizează prin atacuri recurente ale disfuncțiilor neurologice cu sau fără recuperare; între atacuri, leziunile neurologice nu progresează. Reprezintă 85% dintre cazurile de SM nou apărute.
- *SM secundar progresivă (SMSP)* se prezintă întotdeauna inițial ca SMRR, dar se dezvoltă progresiv. Majoritatea cazurilor de SMRR evoluează în final la SMSP (aproximativ 2% în fiecare an).
- *SM primar progresivă (SMPP)* se caracterizează prin progresia treptată a incapacității de la debutul bolii, fără atacuri discrete; reprezintă 15% dintre cazurile de SM nou apărute.
- *SM progresiv-recidivantă (SMPR)* este o formă rară care începe ca o SM primar progresivă, dar apar recidive suprapuse.

SM este o afecțiune cronică; la 15 ani după diagnostic, doar 20% dintre pacienți nu au nicio limitare funcțională; 33-50% dintre pacienți vor evolua la SMSP și vor necesita asistență pentru deplasare.

## ■ DIAGNOSTIC DE LABORATOR

RMN-ul evidențiază zone strălucitoare multifocale la secvențele T2 la > 95% dintre pacienți, adesea cu localizare periventriculară; la examenul cu gadolinium se evidențiază leziuni acute, cu distrugerea barierei hematoencefalice ([Fig. 202-1](#)). De asemenea, RMN-ul este util pentru diagnosticul diferențial al SM, deși caracteristicile SM nu sunt foarte specifice. Modificările din LCR constau din pleiocitoză limfocitară ușoară (5 la 25% dintre pacienți, fagocite oligoclonale (75-90%), IgG crescute (80%) și proteine totale normale. Testarea răspunsurilor evocate vizual, auditive și somatosenzoriale pot identifica leziunile silențioase clinic; unul sau mai multe răspunsuri evocate sunt anormale la 80-90% dintre pacienți. Studiile de urodinamică sunt utile în managementul simptomelor vezicale.



TABELUL 202-1 CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU SM

Manifestări clinice	Date adiționale necesare pentru diagnosticul SM
2 sau mai multe atacuri; dovezi clinice obiective a 2 sau mai multe leziuni sau dovada clinică obiectivă a unei leziuni cu evidențierea rezonabilă a unui atac anterior	Nu
2 sau mai multe atacuri; dovadă clinică obiectivă a unei singure leziuni	Diseminare în spațiu, demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> o leziune T2 la RMN, în două din patru regiuni ale SNC tipice pentru SM (periventricular, juxtacortical, infratentorial sau măduva spinării)</li> </ul> sau <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se așteaptă un atac clinic suplimentar implicând o regiune diferită a SNC</li> </ul>
1 atac; dovadă clinică obiectivă a 2 sau mai multe leziuni	Diseminare în timp, demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prezența simultană de leziuni asimptomatice cu intensitate crescută și hipointense după administrarea de gadoliniu</li> </ul> sau <ul style="list-style-type: none"> <li>• O nouă leziune (sau mai multe) în T2 și/sau intensitate crescută după administrarea de gadoliniu în studiile seriate RMN, indiferent de sincronizarea sa cu referință la scanearea inițială</li> </ul> sau <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se așteaptă un atac clinic secundar</li> </ul>
1 atac; dovadă clinică obiectivă a unei leziuni (sindrom clinic izolat)	Diseminare în spațiu și timp, demonstrată prin: Pentru diseminarea în spațiu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> o leziune T2 în cel puțin două din patru regiuni tipice ale SNC (periventricular, juxtacortical, infratentorial sau măduva spinării)</li> </ul> sau <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se așteaptă un atac clinic secundar implicând o altă zonă a SNC</li> </ul> și Pentru diseminarea în timp: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prezența simultană de leziuni asimptomatice cu intensitate crescută și hipointense după administrarea de gadoliniu</li> </ul> sau <ul style="list-style-type: none"> <li>• O nouă leziune (sau mai multe) în T2 și/sau intensitate crescută după administrarea de gadoliniu în studiile seriate RMN, indiferent de sincronizarea sa cu referință la scanearea inițială</li> </ul> sau <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se așteaptă un atac clinic secundar</li> </ul>

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 202-1 CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU SM (CONTINUARE)**

Manifestări clinice	Date adiționale necesare pentru diagnosticul SM
Progresie neurologică insidioasă sugestivă pentru SM (SMPP)	Un an de evoluție a bolii (determinată retrospectiv sau prospectiv) <i>plus</i> Cel puțin 2 dintre următoarele criterii: Dovada diseminării în spațiu, în <i>creier</i> , pe baza $\geq 1$ leziune T2 <sup>+</sup> în regiuni tipice pentru SM: periventricular, juxtacortical, infratentorial Dovada diseminării în spațiu, în <i>măduva spinării</i> , pe baza $\geq 2$ leziuni T2 <sup>+</sup> în măduvă LCR pozitiv (dovadă de focalizare izoelectrică a fagocitelor oligoclonale și/sau index IgG crescut)

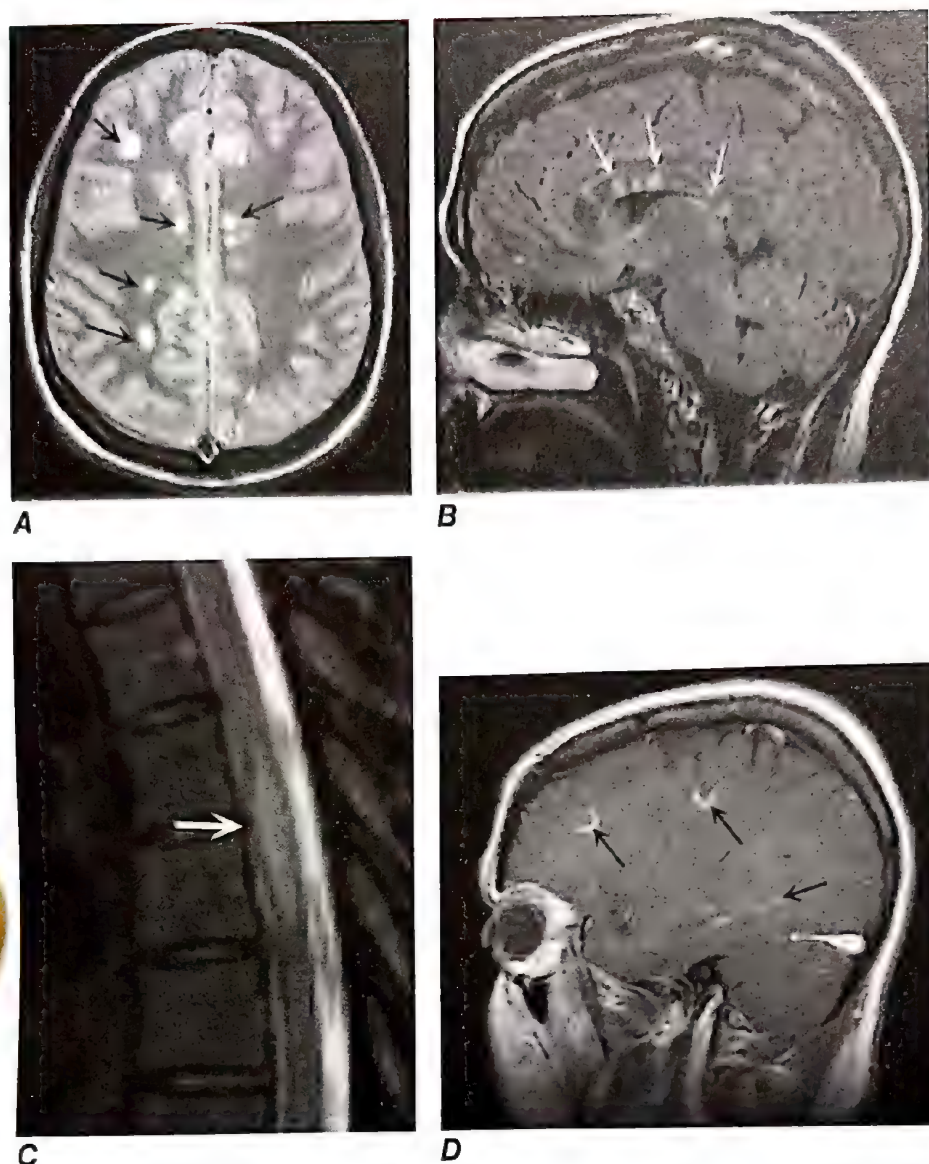
**Sursă:** după Polman C. H. și colab.: *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the „McDonald Criteria”*. Ann Neurol 69:292, 2011.

**TABELUL 202-2 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SM**

Encefalomielita diseminată acută
Sindromul anticorpilor antifosfolipidici
Boala Behçet
Arteriopatia cerebrală autozomal dominantă, infarcte subcorticale și leucoencefalopatia (CADASIL)
Leucodistrofii congenitale (de exemplu, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromatică)
Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
Nevrita optică ischemică (arteritică și nonarteritică)
Boala Lyme
Encefalopatia mitocondrială cu acidoză lactică și accident vascular cerebral (MELAS)
Neoplasme (de exemplu, limfom, gliom, meningiom)
Sarcoidoză
Sindromul Sjögren
Accidentul vascular cerebral și boala ischemică cerebro-vasculară
Sifilis
Lupusul eritematos sistemic și boli vasculare de collagen înrudite
Parapareză spastică tropicală (infecția cu HTLV I/II)
Malformații vasculare (în special fistule AV spinale dure)
Vasculite (primitive SNC și altele)
Deficiență de vitamina B <sub>12</sub>

**Abrevieri:** AV, arteriovenos; HTLV, virusul limfotrop uman pentru celulele T; SNC, sistem nervos central.



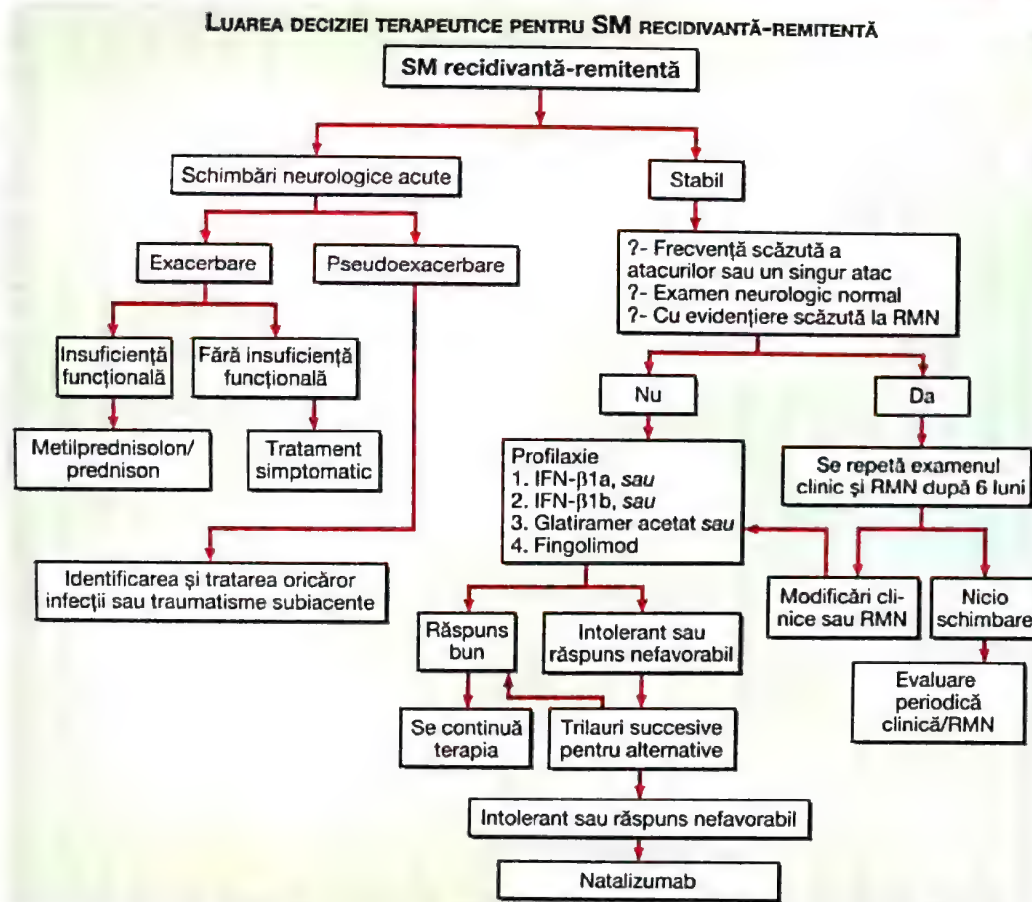


**FIGURA 202-1** Caracteristicile RMN în SM. **A.** Imaginile primelor ecouri axiale cu T2 demonstrează semnale luminoase multiple în substanța albă, tipic pentru SM. **B.** Imagine sagitală T2 FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) în care semnalul puternic al LCR este suprimat. LCR apare negru, în timp ce zonele de edem cerebral cu demielinizare apar cu semnal puternic, cum se vede aici în corpul calos (*săgețile*). Leziunile în corpul calos anterior sunt frecvente în SM și rare în bolile vasculare. **C.** Imaginea sagitală prin tehnica pe gol T2 a coloanei toracice evidențiază o leziune fuziformă cu semnal foarte puternic în zona toracică mijlocie a măduvei spinării. **D.** Imaginea sagitală T1, obținută după administrarea i.v. de gadoliniu DPTA, relevă zone focale ale leziunii barierei hematoencefalice, identificate ca zone cu intensitate crescută a semnalului (*săgețile*).

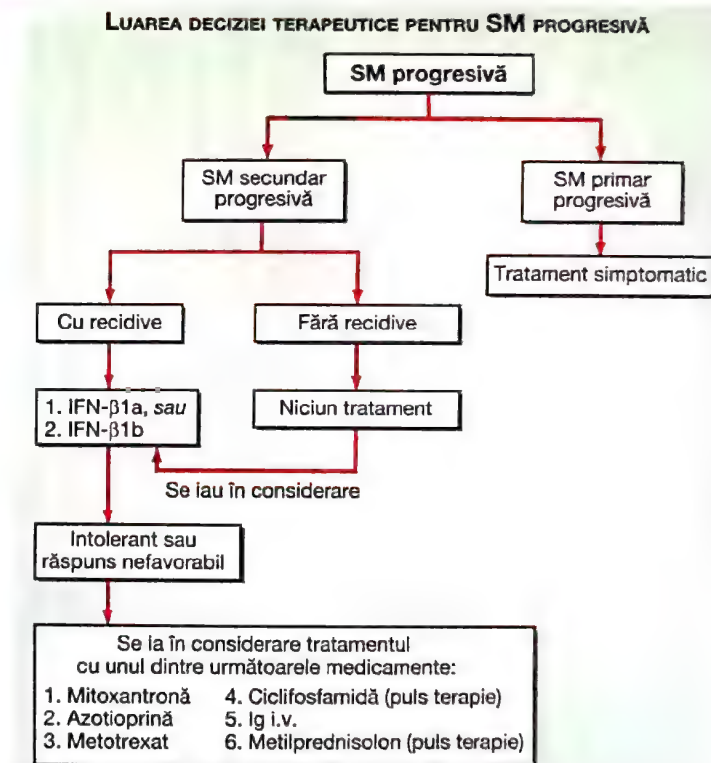
#### TRATAMENT Scleroză multiplă (Vezi Fig. 202-2)

##### TRATAMENTUL DE INFLUENȚARE A BOLII PENTRU FORMELE DE SM (SMRR, SMSP CU EXACERBĂRI)

- Sunt disponibile șapte medicamente: interferon (IFN)- $\beta$ 1a (Avonex, 30  $\mu$ g i.m. o dată pe săptămână), IFN- $\beta$ 1a (Rebif, 44  $\mu$ g s.c. de trei ori pe săptămână), IFN- $\beta$ 1b (betaseron, 250  $\mu$ g s.c. la două zile), glatiramer acetat



A



B

**FIGURA 202-2** Luarea deciziei terapeutice pentru SM.



(Copaxone, 12 mg/zi s.c.), natalizumab (Tysabri, 300 mg i.v. la 4 săptămâni), fingolimod (Gilenya, 0,5 mg/p.o.) și mitoxantronă (Novantron, 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. la fiecare 3 luni). Cladribine (Leustatin, 3,5 mg/kg p.o. anual) nu a fost încă aprobată de FDA sau de European Medicines Agency, dar este utilizată experimental în unele clinici din lume. Fiecare dintre primele patru medicamente reduce rata exacerbărilor cu aproximativ 30% și dezvoltarea de noi leziuni RMN.

- Preparatele de interferon care se administrează de mai multe ori pe săptămână (de exemplu, Rebif sau Betaseron) par să aibă o eficacitate puțin mai mare în comparație cu agenții ce se administrează o dată pe săptămână (de exemplu, Avonex), dar pot induce formarea de anticorpi neutralizanți, care reduc beneficiile clinice.
- În general, fingolimodul este bine tolerat și schema de administrare orală este convenabilă pentru pacient; cu toate acestea, ca în cazul oricărui medicament nou, siguranța pe termen lung rămâne să fie stabilită. Reacțiile secundare sunt blocul cardiac de gradul întâi și bradicardia, necesitând supravegherea prelungită (6 ore) a pacientului după administrarea primei doze.
- Cel mai eficient medicament disponibil pentru SM este natalizumabul, care reduce spectaculos frecvența atacurilor și îmbunătățește semnificativ indicatorii de severitate ai SM; totuși, din cauza dezvoltării leucoencefalopatiei multifocale (PML) la 0,2% dintre pacienții tratați mai mult de doi ani, el este utilizat în prezent doar la pacienții care nu au răspuns la alte terapii sau care au manifestări clinice agresive. Recent, a intrat în uz un test sangvin de detectare a anticorpilor împotriva virusului PML (JC) care permite identificarea persoanelor cu risc pentru această complicație.
- Majoritatea pacienților cu SM recidivantă primesc tratament cu IFN- $\beta$  sau glatiramer acetat ca primă linie de tratament. Deși este aprobat ca medicament de elecție, rolul fingolimodului nu este clar definit. Indiferent de medicamentul ales pentru tratamentul inițial, terapia ar trebui modificată la pacienții care continuă să prezinte atacuri frecvente (Fig. 202-2).
- Efectele secundare ale IFN includ simptome asemănătoare gripei, reacții la locul injectării (în administrarea s.c.) și anomalii ușoare ale examenelor de laborator de rutină (de exemplu, limfopenie și teste funcționale hepatice crescute). Rareori, poate apărea hepatotoxicitate mai severă. Adesea, efectele secundare ale IFN se reduc cu trecerea timpului. Reacțiile la locul injectării apar și în cazul glatiramer acetatului, dar sunt mai puțin grave comparativ cu IFN. Aproximativ 15% dintre pacienții care primesc glatiramer acetat prezintă unul sau mai multe episoade de înroșire a feței, senzație de constricție toracică, dispnee, palpitații și anxietate.
- Câteva studii recente au demonstrat că aceste medicamente îmbunătățesc evoluția pe termen lung a SM. De aceea, tratamentul precoce cu un medicament care influențează boala este adecvat pentru majoritatea pacienților. Este indicat să se întârzie inițierea tratamentului la pacienții cu: (1) examen neurologic normal, (2) un singur atac sau frecvență scăzută a atacurilor și (3) fără leziuni semnificative la RMN-ul cranian.
- Pacienții care nu primesc tratament trebuie atent urmăriți prin RMN-ul efectuat periodic; necesitatea terapiei este reevaluată dacă RMN-ul arată modificări de evoluție a bolii.



## RECIDIVELE ACUTE

- Recidivele acute care produc dereglări funcționale pot fi tratate cu metilprednisolon i.v. pentru o durată scurtă de timp (1 g i.v. în doză unică dimineața pentru 3-5 zile), urmat de prednison p.o. (60 mg în doză unică dimineața x 4 zile; 40 mg în doză unică dimineața x 4 zile; 20 în doză unică dimineața x 3 zile). Acest tratament reduce modest severitatea și scurtează durata atacurilor.
- Plasmafereza (7 plasmafereze: 40-60 mL/kg corp, la 2 zile, pentru 14 zile) poate fi benefică la pacienții cu atacuri fulminante de demielinizare (nu doar în SM) care nu răspund la corticosteroizi; costurile sunt mari și nu există dovezi clare ale eficacității.

## SIMPTOME DE PROGRESIE

- Pentru pacienții cu SM secundară progresivă, care continuă să prezinte recăderi, se recomandă tratament cu unul dintre IFN; totuși, IFN s-a dovedit ineficient în cazul simptomelor SM progresive pure.
- Mitoxantronul (medicament imunosupresiv/imunomodulator) este aprobat în SUA pentru tratamentul SM secundare progresive; totuși, dovada eficacității nu există și toxicitatea cardiacă legată de doză este o preocupare importantă.
- Uneori se folosesc metotrexatul (7,5-20 mg p.o. o dată pe săptămână) sau azatioprina (2-3 mg/kg corp p.o. zilnic), dar eficacitatea este modestă.
- Puls-terapia cu ciclofosamidă se utilizează în unele centre pentru adulții tineri cu forme agresive de SM.
- Unele studii de mici dimensiuni au examinat puls-terapia lunară cu imunoglobuline i.v. sau metilprednisolon i.v.
- În cazul pacienților cu SMPP, se recomandă doar tratament simptomatic, deși o analiză secundară preplanificată a unui studiu rituximab-negativ a fost promițătoare și este în curs de desfășurare un studiu de urmărire a agenților înrudiți.

## TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

- Spasticitatea poate fi tratată cu fizioterapie, baclofen (20-120 mg/zi), diazepam (2-40 mg/zi), tizanidin (8-32 mg/zi), dantrolen (25-400 mg/zi) și ciclobenzaprîn hidroclohid (10-60 mg/zi).
- Disesteziile răspund la carbamazepină (100-1 000 mg/zi în doze divizate), fenitoină (300-600 mg/zi), gabapentin (300-3 600 mg/zi), pregabalin (50-300 mg/zi) sau amitriptilină (25-150 mg/zi).
- Tratamentul disfuncției vezicii urinare se bazează pe fiziopatologia tulburărilor micționale investigate cu teste urodinamice: hiperreflexia vezicală se tratează cu restricție de lichide seara și goliri frecvente ale vezicii urinare; dacă nu se obțin rezultate, se poate încerca un anticolinergic, de exemplu, oxibutinina (5-15 mg/zi); hiporeflexia se tratează cu nethanechol (un anticolinergic) (30-150 mg, o zi), iar dissinergia cauzată de lipsa coordonării între peretele vezicii urinare și sfincterul extern se tratează cu anticolinergice și cateterizare intermitentă.
- Starea de depresie trebuie tratată agresiv.



### ■ VARIANTE CLINICE DE SM

*Neuromielita optică (NMO)* sau sindromul Devic se caracterizează prin atacuri separate de nevrită optică acută (uni- sau bilaterală) și mielită. Spre deosebire de SM, RMN-ul cerebral este în mod tipic, dar nu întotdeauna, normal. RMN-ul spinal evidențiază în mod tipic o regiune focală hiperintensă de edem și cavitație, extinsă pe trei sau mai multe segmente de măduvă. În serul a peste 50% dintre pacienții cu diagnostic clinic de NMO se detectează un nivel crescut al anticorpilor specifici împotriva canalului de apă aquaporin-4. Atacurile acute se tratează cu doze mari de corticosteroizi, la fel ca în exacerbarile SM. Plasmafereza a fost utilizată empiric pentru episoadele acute care nu răspund la tratamentul corticosteroidic. Profilaxia recăderilor se face cu micofenolat mofetil, rituximab sau cu o combinație de corticosteroizi și azatioprină.

*SM acută* (variantea Marburg) este un proces fulminant de demielinizare care evoluează la deces în 1-2 ani. Nu există studii controlate pentru tratament; au fost încercate tratamente cu corticosteroizi în doze mari, plasmafereză și ciclofosfamidă, dar beneficiile nu au fost clare.

### ■ ENCEFALOMIELITA ACUTĂ DISEMINATĂ (EMAD)

EMAD este o afecțiune demielinizată fulminantă, adesea extrem de gravă, cu o evoluție monofazică; se asociază frecvent cu antecedente de imunizare sau infecțioase. Sunt prezente semne de boală neurologică diseminată (de exemplu, hemipareză sau tetrapareză, răspuns plantar extensor, reflexe osteotendinoase abolite sau hiperreactive, pierderea sensibilității și afectarea trunchiului cerebral). De asemenea, pot apărea febră, cefalee, meningism, letargie care progresează la comă și convulsii. Este comună pleiocitoza LCR (200 de celule/ $\mu$ L). RM-ul evidențiază anomalii extinse și accentuarea difuză cu gadoliniu a substanței albe în encefal și măduva spinării. Tratamentul inițial se face cu doze mari de corticosteroizi. Dacă pacientul nu răspunde, se efectuează plasmafereză sau se administrează Ig i.v.

Pentru mai multe informații, vezi Hauser S. L., Goodin D. S.: *Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases*, cap. 380, p. 3395, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 203

### Meningita și encefalita acută

Infecțiile bacteriene ale sistemului nervos includ: meningita bacteriană, meningita virală, encefalita, infecțiile focale (de exemplu, abcesul cerebral și empiemul subdural) și tromboflebita infecțioasă. Obiectivele principale sunt: diagnosticul diferențial de urgență între aceste afecțiuni, identificarea agentului patogen și inițierea tratamentului antibiotic adecvat.

ABORDAREA  
PACIENTULUI

## Infecțiile acute ale sistemului nervos

(Fig. 203-1). În primul rând, se stabilește dacă infecția este localizată în spațiul subarahnoidian (*meningită*) sau în țesutul cerebral (se numește *encefalită* dacă originea este virală, *cerebrită* sau *abces*, dacă originea este bacteriană, fungică sau parazitară). Semnul patognomonic pentru iritația meningeală este rigiditatea cefei, prezentă când apare rezistență la flectarea pasivă a gâtului.

## Principii de tratament:

- Se inițiază tratament empiric când este suspicionată meningita bacteriană.
- Se efectuează un examen imagistic înainte de PL la toți pacienții cu traumatism cranian, sistem imunitar compromis, neoplasme cunoscute sau manifestări neurologice de focar (papileдем sau stupoare/comă). Dacă se suspicionează o meningită bacteriană, se inițiază tratament antibiotic empiric înainte de examenul neuroimagistic și PL.
- În meningita virală, nu apar stupoare/comă, convulsii sau deficite neurologice focale; pacienții care prezintă aceste simptome trebuie spitalizați și tratați empiric pentru meningoencefalită virală și bacteriană.
- Pacienții imunocompetenți cu nivel normal al stării de conștiență, care nu au primit tratament antimicrobian și cu profil al LCR de meningită virală (pleiocitoză limfocitică și concentrație normală de glucoză) pot fi tratați în ambulator. Dacă pacientul cu meningită virală nu prezintă ameliorare a stării clinice în 48 de ore, trebuie reevaluat prompt cu monitorizare continuă, repetarea examenelor neuroimagistice și examene de laborator, adesea incluzând și o a doua PL.

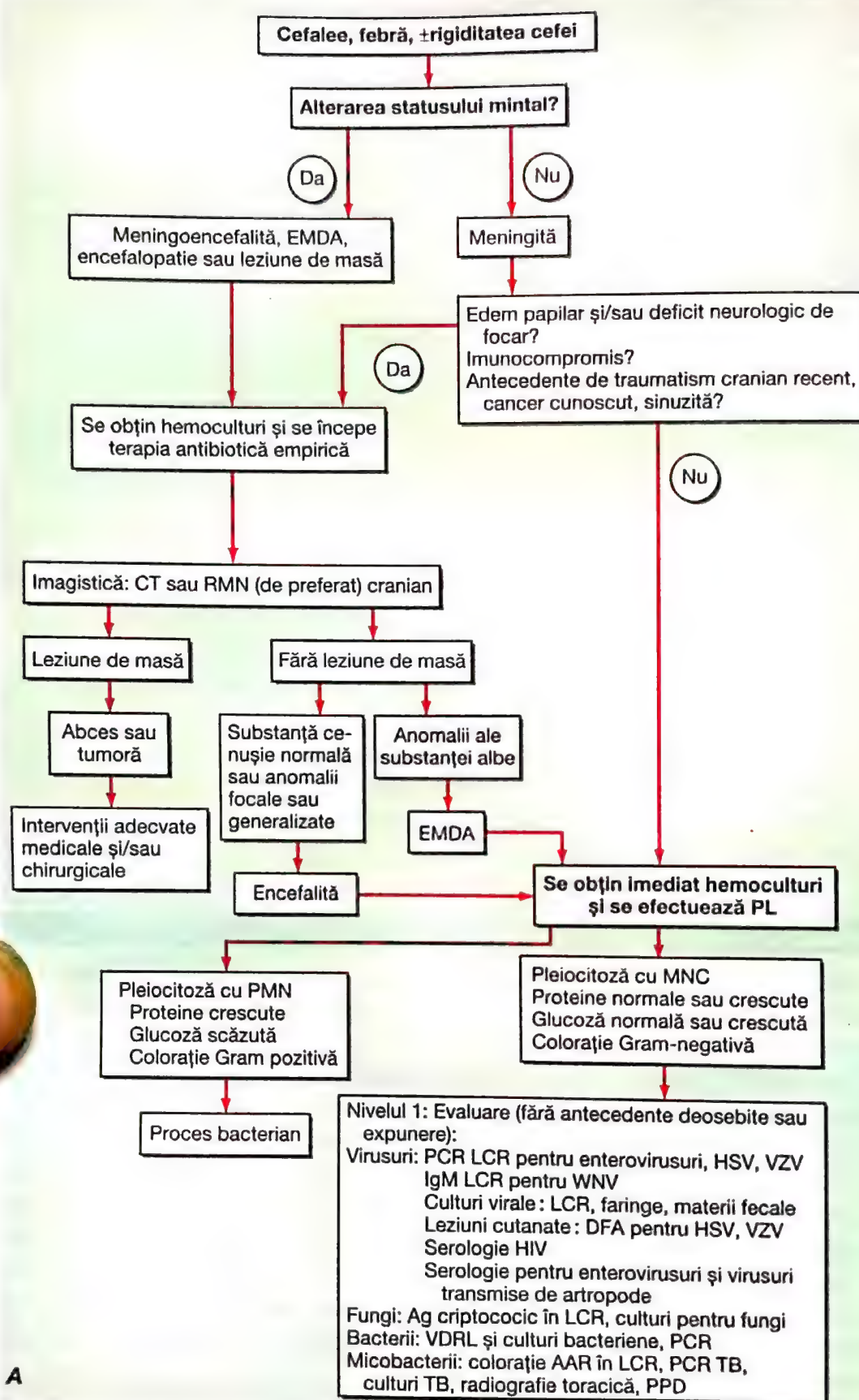
## MENINGITA ACUTĂ BACTERIANĂ

Agenții patogeni cel mai frecvent implicați în meningita acută bacteriană la adulții imunocompetenți sunt *Streptococcus pneumoniae* („pneumococ” – aproximativ 50%) și *Neisseria meningitidis* („meningococ” – aproximativ 25%). Factorii predispozanți pentru meningita pneumococică includ infecția (pneumonia, otita, sinuzita), asplenia, hipogamaglobulinemia, deficiența de complement, alcoolismul, diabetul zaharat și traumatismul cranian cu pierdere de LCR. Infecțiile cu *Listeria monocytogenes* sunt mai frecvente la gravide, persoane cu vârsta > 60 de ani, alcoolici și pacienți imunocompromiși indiferent de vârstă. Bacilii enterici Gram-negativi și streptococii grup B reprezintă cauze cu frecvență în creștere de meningită la pacienții cu afecțiuni medicale cronice. *Staphylococcus aureus* și stafilococii coagulazo-negativi sunt cauze importante de meningită după proceduri neurochirurgicale invazive, în special cele de șuntare pentru hidrocefalie.

## Manifestări clinice

Meningita acută bacteriană se manifestă ca o afecțiune acută fulminantă care evoluează rapid, în câteva ore, sau ca o infecție subacută care se agravează progresiv, în câteva zile. Triada clasică a meningitei este febră, cefalee și rigiditatea cefei („gât înțepenit”). Alterarea statusului mintal apare la > 75% dintre pacienți și poate varia de la letargie la comă. De asemenea, sunt frecvente greața, vărsăturile și fotofobia. Convulsiile apar în 20-40% dintre pacienți. Creșterea presiunii intracraniene (PCI) este cauza principală de obnubilare și comă. Erupția





**FIGURA 203-1** Managementul pacienților cu suspiciune de infecții SNC; AAR, bacili acido-alcoolorezistenți; Ag, antigen; CT, tomografie computerizată; CTFV, virusul febrei de căpușă de Colorado; DFA, metodă directă cu anticorpi fluorescenți; EBV, virusul Epstein-Barr; EMDA, encefalomielită diseminată acută; HHV, herpes virusul uman; HSV, virusul herpes simplex; LCMV, virusul limfocitic al coriomeningitei; LCR, lichid cefalorahidian; reacția de polimerizare în lanț; PMN, leucocite polimorfonucleare; PPD, proteină purificată derivată; RMN, rezonanță magnetică nucleară; TB, tuberculoză, VZV, virusul varicelozosterian; WNV, virusul West Nile.

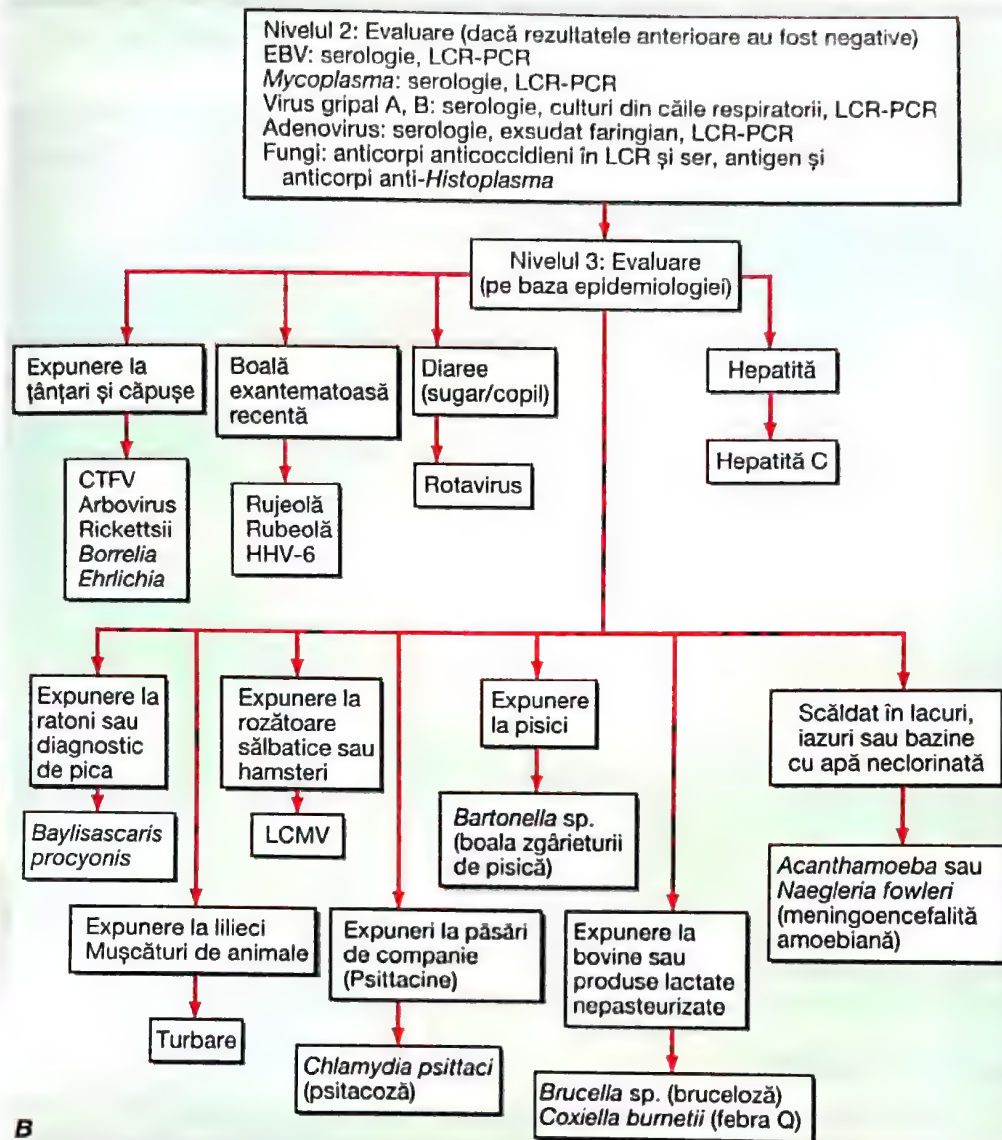


FIGURA 203-1 (Continuare)

caracteristică meningococemiei începe ca un rash maculopapular difuz asemănător exantemului viral, dar devine rapid peteșial pe trunchi și membrele inferioare, mucoase și conjunctivă, și ocazional pe palme și plante.

### Examen de laborator

Profilul LCR este redat în Tabelul 203-1. Culturile bacteriene din LCR sunt pozitive la > 80% dintre pacienți; examinarea LCR prin colorație Gram permite identificarea microorganismului în 60% dintre cazuri. PCR cu secvența specifică a genei care codează 16S ARNr bacterian poate detecta un număr mic de microorganisme viabile și neviabile în LCR; este utilă pentru diagnostic la pacienții care au primit anterior tratament antibiotic și la care colorația Gram și culturile LCR au fost negative. Dacă este pozitivă, se pot obține teste PCR mai specifice pentru microorganisme individuale. Testul de aglutinare cu latex (LA) pentru detectarea antigenelor bacteriene ale *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tip b, *Streptococcus* grup B și *Escherichia coli* tip K<sub>1</sub> în LCR a fost înlocuit cu PCR bacteriană în LCR. Testul cu lizat amebocitic *Limulus* detectează rapid endotoxina Gram-negativă în LCR și de aceea este util pentru diagnosticul meningitei bacteriene cu germeni Gram-negativi; pot



**TABELUL 203-1 ANOMALII ALE LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN (LCR) ÎN MENINGITA BACTERIANĂ**

Presiune de curgere	> 180 mmH <sub>2</sub> O
Leucocite	10/μL până la 100/μL, predomină neutrofilele
Hematii	Absente în PL netraumatizantă
Glucoză	< 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL)
Glucoză LCR/serică	< 0,4
Proteine	> 0,45 g/L (> 45 mg/dL)
Colorație Gram	Pozitivă în > 60% dintre cazuri
Culturi	Pozitive în > 80% dintre cazuri
Aglutinare cu latex	Poate fi pozitivă la pacienții cu meningită cauzată de <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> tip b, <i>E. coli</i> , streptococi de grup B
Lizat Limulus	Pozitiv în cazurile de meningită cu Gram-negativi
PCR	Detectează ADN bacterian

**Abrevieri:** PCR, reacție de polimerizare în lanț.

apărea rezultate fals-pozitive, dar sensibilitatea se apropie de 100%. Leziunile cutanate peteșiale, dacă sunt prezente, trebuie biopsiate. Întotdeauna trebuie obținute hemoculturi.

### Diagnostic diferențial

Include: meningoencefalită, în special cu virus herpes simplex (HSV) (vezi mai jos), boala rickettsială, de exemplu, febra pătată a Munților Stâncoși (colorație imunofluorescentă a leziunilor cutanate), infecții supurative ale SNC, incluzând empiemul subdural și epidural, și abcesul cerebral (vezi mai jos), hemoragie subarahnoidiană (Cap. 19), și encefalomielita diseminată acută (EMDA), o boală demielinizantă (Cap. 202).

### TRATAMENT

#### Meningita acută bacteriană

- Recomandările pentru tratamentul antibiotic empiric sunt prezentate în Tabelul 203-2. Apoi terapia se modifică în funcție de rezultatul culturii LCR (Tabelul 203-3).
- În general, durata tratamentului este de 7 zile pentru meningococi, 14 zile pentru pneumococi, 21 de zile pentru meningita cu Gram-negativi și cel puțin 21 de zile pentru *L. monocytogens*.
- Terapia adjuvantă cu dexametazonă (10 mg i.v.), administrată cu 15-20 de minute înainte de prima doză de antibiotic și repetată la fiecare 6 ore pentru 4 zile, îmbunătățește evoluția meningitei bacteriene; beneficiile cele mai importante sunt pentru meningita pneumococică. Dexametazona scade penetrarea vancomicinei în LCR și, de aceea, beneficiile ei potențiale trebuie bine cântărite când vancomicina este antibioticul de elecție.

**TABELUL 203-2** ANTIBIOTICE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL EMPIRIC AL MENINGITEI BACTERIENE ȘI AL INFECȚIILOR SNC DE FOCAR<sup>a</sup>

Indicații	Antibiotic	
Nou-născuți înainte de termen și nou-născuți < 1 lună	Ampicilină + cefotaxim	
Sugari 1-3 luni	Ampicilină + cefotaxim sau ceftriaxonă	
Copii > 3 luni și adulți < 55 ani imunocompetenți	Cefotaxim, ceftriaxonă sau cefepim + vancomicină	
Adulți > 55 de ani și adulți de orice vârstă cu alcoolism sau altă afecțiune debilitantă	Ampicilină + cefotaxim, ceftriaxonă sau cefepim + vancomicină	
Meningită nosocomială, post-traumatică sau postintervenție neurochirurgicală, pacienți neutropenici sau cu afectare a imunității mediate celular	Ampicilină + ceftazidim sau meropenem + vancomicină	

Agent antimicrobian	Doza zilnică totală și intervalul între doze	
	Copil (> 1 lună)	Adult
Ampicilină	200 (mg/kg corp)/zi, la 4 ore	12 g/zi, la 4 ore
Cefepim	150 (mg/kg corp)/zi, la 8 ore	6 g/zi, la 8 ore
Cefotaxim	200 (mg/kg corp)/zi, la 6 ore	12 g/zi, la 4 ore
Ceftriaxonă	100 (mg/kg corp)/zi, la 12 ore	4 g/zi, la 12 ore
Ceftazidim	150 (mg/kg corp)/zi, la 8 ore	6 g/zi, la 8 ore
Gentamicină	7,5 (mg/kg corp)/zi, la 8 ore <sup>b</sup>	7,5 (mg/kg corp)/zi, la 8 ore
Meropenem	120 (mg/kg corp)/zi, la 8 ore	3 g/zi, la 8 ore
Metronidazol	30 (mg/kg corp)/zi, la 6 ore	1 500-2 000 mg/zi, la 6 ore
Nafcilină	100-200 (mg/kg corp)/zi, la 6 ore	9-12 g/zi, la 4 ore
Penicilină G	400 000 (U/kg corp)/zi, la 4 ore	20-24 de milioane U/zi, la 4 ore
Vancomicină	60 (mg/kg corp)/zi, la 6 ore	2 g/zi, la 12 ore <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Toate antibioticele se administrează intravenos; se administrează dozele indicate doar în cazul unei funcții renale și hepatice normale.

<sup>b</sup> Dozele trebuie ajustate pe baza nivelurilor serice maxime și minime: gentamicină – nivel terapeutic: maxim: 5-8 μg/mL; minim: < 2 μg/mL; vancomicină – nivel terapeutic: maxim: 25-40 μg/mL; minim: 5-15 μg/mL.

- În meningita meningococică, toți contacții apropiați trebuie să primească tratament profilactic cu rifampicină [600 mg la adulți (10 mg/kg la copiii cu vârsta > 1 an)] la 12 ore, pentru 2 zile; rifampicina este contraindicată la femeile gravide. Alternativ, adulții pot fi tratați cu o doză de azitromicină (500 mg) sau o doză i.m. de ceftriaxonă (250 mg).



**TABELUL 203-3 TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN INFECȚIILE BACTERIENE ALE SNC, PE BAZA AGENTULUI PATOGEN<sup>a</sup>**

Microorganism	Antibiotic
<i>Neisseria meningitides</i>	
Sensibil la penicilină	Penicilină G sau ampicilină
Rezistent la penicilină	Ceftriaxonă sau cefotaxim
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Sensibil la penicilină	Penicilina G
Intermediar sensibil la penicilină	Ceftriaxonă, cefepim sau cefotaxim
Rezistent la penicilină	(Ceftriaxonă, cefepim sau cefotaxim) + vancomicină
Bacili Gram-negativi (cu excepția <i>Pseudomonas</i> sp.)	Ceftriaxonă sau cefotaxim
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim sau cefepim sau meropenem
<i>Staphylococci</i> sp.	
Sensibil la meticilină	Nafcilină
Rezistent la meticilină	Vancomicină
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilină + gentamicină
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxonă, cefepim sau cefotaxim
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina G sau ampicilină
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol
<i>Fusobacterium</i> sp.	Metronidazol

<sup>a</sup> Dozele sunt cele indicate în Tabelul 203-2.

### Prognostic

Sechele oculare moderate sau severe apar la aproximativ 25% dintre supraviețuitori; evoluția depinde de microorganismul infectant. Sechelele frecvente includ: scăderea funcției intelectuale, pierderea memoriei, convulsii, surditate, amețeli și tulburări de mers.

### MENINGITA VIRALĂ

Manifestările clinice ale meningitei virale sunt: febră, cefalee și iritație meningeală asociată cu pleiocitoză limfocitară în LCR. Febra se asociază cu stare generală de rău, mialgii, anorexie, greață și vărsături, dureri abdominale și/sau diaree. Pot apărea un grad ușor de letargie, somnolență; cu toate acestea, o alterare mai profundă a stării de conștiință impune luarea promptă în considerație a unui alt diagnostic, de exemplu encefalită.

### Etiologie

Folosirea tehnicilor de diagnostic (PCR a LCR, culturi, serologie) permite stabilirea cauzei virale specifice în 75-90% dintre cazuri. Cele mai frecvent implicate sunt: enterovirusurile, HSV tip 2 și arbovirusurile (Tabelul 203-4). Incidența infecțiilor cu enterovirusuri și arbovirusuri este mult crescută în timpul verii.

**TABELUL 203-4 VIRUSURI CARE CAUZEAZĂ MENINGITĂ ACUTĂ ȘI ENCEFALITĂ****Meningita acută****Frecvente**

Enterovirusuri (virusuri coxsackie, echo-virusuri și enterovirusuri umane 68-71)  
 Virus herpes simplex 2  
 Virusuri transmise de artropode  
 HIV

**Mai puțin frecvente**

Virusul varicella zoster  
 Virusul Epstein-Barr  
 Virusul limfocitic coriomeningitic

**Encefalita acută****Frecvente**

Herpesvirusuri  
 Virusul herpes simplex 1  
 Virusul varicelo-zosterian  
 Virusul Epstein-Barr  
 Virusuri transmise de artropode  
 Virusul La Crosse  
 Virusul West Nile  
 Virusul encefalitei St. Louis

**Mai puțin frecvente**

Turbarea  
 Virusul encefalitei cabaline estice  
 Virusul encefalitei cabaline vestice  
 Virusul Powassan  
 Citomegalovirusul<sup>a</sup>  
 Enterovirusuri<sup>a</sup>  
 Febra de căpușă de Colorado  
 Parotidită epidemică

<sup>a</sup> Pacient imunocompromis.

**Diagnostic**

Cel mai important test de laborator este examinarea LCR. Profilul tipic este constituit din pleiocitoză limfocitară (25-500 celule/ $\mu$ L), proteinorahie normală sau ușor crescută [0,2-0,8 g/L (20-80 mg/dL)], glicorahie normală și o presiune normală sau ușor crescută (100-350 mmH<sub>2</sub>O). Virusurile *nu* sunt evidențiate prin colorație Gram, acido-alcoolorezistență sau cu cerneală de India. Rareori, leucocitele polimorfonucleare (PMN) predomină în primele 48 de ore de boală, în special cu echovirus 9, virus Western Nile (WNV), virusul encefalitei cabaline estice sau al parotiditei epidemice. Numărul total de celule în meningita virală este în mod normal 25-500/ $\mu$ L. Ca regulă generală, o pleiocitoză limfocitară cu o concentrație scăzută a glucozei sugerează meningita listeriană, fungică sau tuberculoasă, sau o afecțiune neinfecțioasă (de exemplu, sarcoid, meningită neoplazică).

PCR în LCR este tehnica de elecție pentru identificarea rapidă, sensibilă și specifică a enterovirusului HSV, a EBV, a virusului varicelo-zosterian (VZV), a herpesvirusului uman tip 6 (HHV-6) și a CMV. Se poate încerca efectuarea de culturi pentru virusuri din LCR din diverse alte locuri și lichide ale organismului, incluzând sângele, materiile fecale, urină, exsudatul faringian, cu toate că sensibilitatea culturilor este descurajatoare. Examele serologice, inclusiv cele care utilizează probe cuplate din LCR și ser, sunt utile pentru diagnosticul retrospectiv; ele sunt în mod special importante pentru diagnosticul infecției cu WNV și alte arbovirusuri.



**Diagnostic diferențial**

Ar trebui luate în considerare următoarele afecțiuni: infecții bacteriene, infestații fungice, tuberculoza, infecția cu spirochete etc.; infecții parameningeale, meningita tratată parțial, meningita neoplazică, boli inflamatorii neinfecțioase, inclusiv sarcoidoza și sindromul Behçet.

**TRATAMENT Meningita virală**

- Tratamentul simptomatic și suportiv este de obicei suficient, iar spitalizarea nu este necesară.
- Pacienții vârstnici și imunocompromiși trebuie spitalizați, ca și cei cu diagnostic incert sau cei cu alterare semnificativă a stării de conștiență, convulsii sau semne și simptome neurologice focale.
- Cazurile severe de meningită cauzată de HSV, EBV și VZV pot fi tratate cu aciclovir i.v. (5-10 mg/kg corp la 8 ore), urmat de un medicament administrat p.o., de exemplu aciclovir (800 mg, de cinci ori pe zi), famciclovir (500 mg x 3/zi) sau valaciclovir (1 000 mg x 3/zi) pentru 7-14 zile; pentru pacienții cu formă ușoară de boală, tratamentul cu un antiviral oral pentru 7-14 zile este eficient.
- Terapia simptomatică sau suportivă adițională include analgezice și antipiretice.
- Prognosticul pentru recuperarea totală este excelent.
- Vaccinarea este o metodă eficientă de prevenire a apariției meningitei și a complicațiilor neurologice asociate infecției cu poliovirus, VZV, virusul rujeolei sau al parotiditei epidemice.

**ENCEFALITELE VIRALE**

Encefalita virală este o infecție a parenchimului cerebral, asociată de obicei cu meningita („meningoencefalita”). Manifestările clinice sunt cele ale meningitei virale plus semne ale implicării țesutului cerebral, incluzând de obicei alterarea stării de conștiență cu tulburări comportamentale și halucinații, convulsii și manifestări neurologice focale (afazie, hemipareză, mișcări involuntare și deficite de nervi cranieni).

**Etiologie**

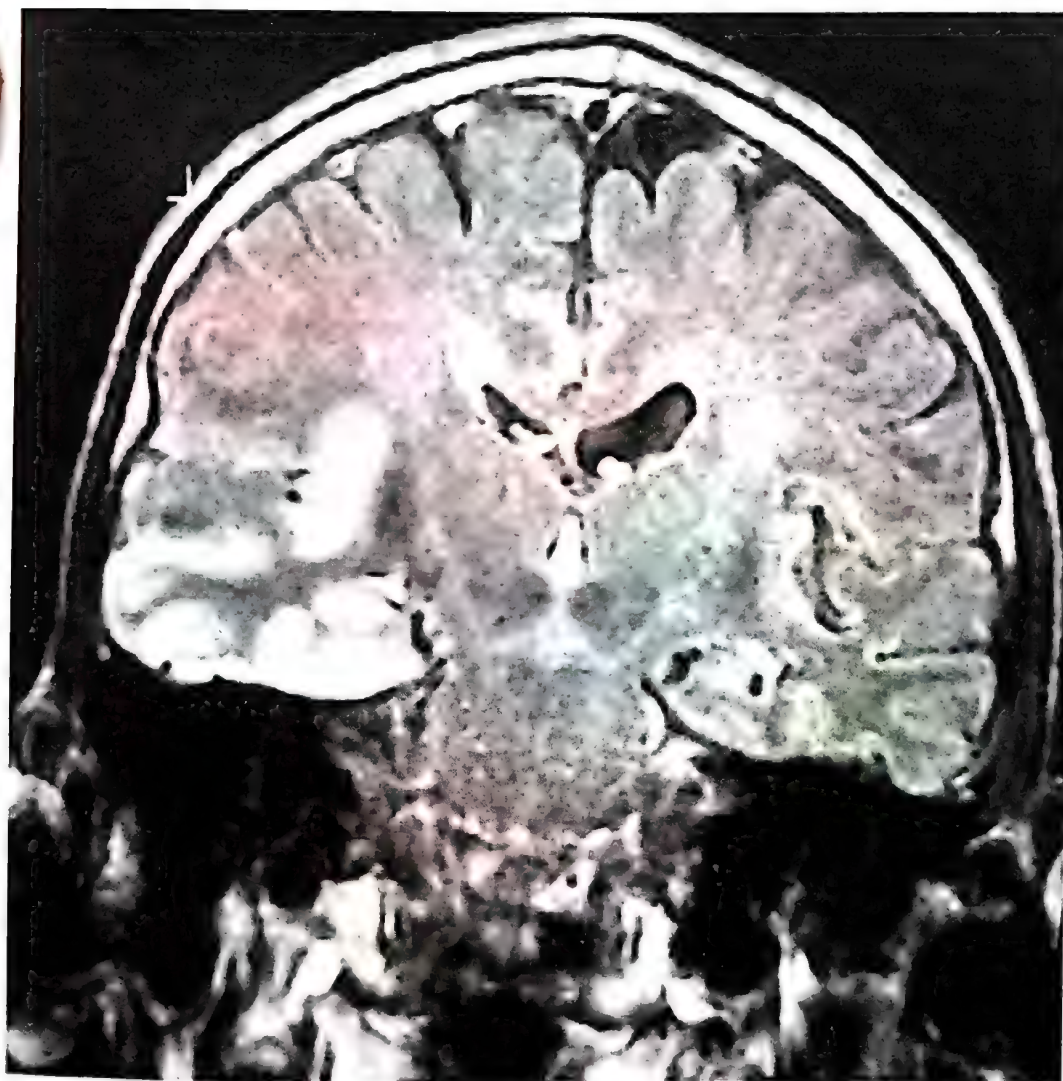
Aceleași microorganisme responsabile pentru meningita aseptică sunt responsabile și pentru encefalită, deși frecvența lor relativă diferă. Cauzele cele mai comune ale encefalitei la adulții imunocompetenți sunt herpesvirusurile (HSV, VZV, EBV) (Tabelul 203-4). Encefalita HSV trebuie luată în considerare când sunt prezente simptome neurologice focale și când este posibilă implicarea regiunii fronto-temporale inferomediale a encefalului (halucinații olfactive, anosomie, comportament bizar sau tulburări de memorie). Epidemiile de encefalită sunt de obicei cauzate de arbovirusuri. WNV este responsabil de majoritatea cazurilor de meningită și encefalită arbovirale din SUA. Manifestările motorii grave, inclusiv paralizia asemănătoare poliomielitei acute, pot apărea în infecția cu WNV.

### Diagnostic

Examinarea LCR este esențială pentru diagnostic. Profilul caracteristic al LCR este similar cu cel din meningită. PCR în LCR permite un diagnostic rapid și fiabil al infecțiilor SNC determinate de HSV, EBV, VZV, CMV, HHV-6 și enterovirusuri. Culturile virale din LCR sunt, în general, negative. Studiile serologice au și ele un rol în stabilirea diagnosticului. Detectarea anticorpilor IgM anti-WNV este diagnostică pentru encefalita cu WNV.

RMN-ul este procedura neuroimagică de elecție și demonstrează creșterea semnalului T2. Semnal de intensitate crescută în regiunile bitemporale și orbitofrontale apare în encefalita cu HSV, dar nu este diagnostic (*Fig. 203-2*). ECG sugerează convulsiile sau arată unde periodice ascuțite într-un anumit focar, pe fondul unei activități lente, de amplitudine mică, cu predominanță temporală.

Biopsia cerebrală este utilizată în prezent doar când PCR în LCR nu identifică etiologia, sunt prezente anomalii focale la RMN și starea clinică a pacientului se agravează în pofida tratamentului cu aciclovir și suportiv.



**FIGURA 203-2** Rezonanță magnetică nucleară coronală FLAIR la un pacient cu encefalită cu virus herpes simplex. Se observă zona cu semnal crescut în lobul temporal drept (stânga imaginii), limitată predominant la substanța cenușie. Acest pacient prezintă afectare predominant unilaterală; leziunile bilaterale sunt mai frecvente, dar pot fi destul de asimetrice ca intensitate.



**Diagnostic diferențial**

Diagnosticul diferențial ține seama de cauzele infecțioase și neinfecțioase de encefalită incluzând boli vasculare, abces și empiem, infestații fungice (*Cryptococcus* și *Mucor*), infecții cu spirochete (*Leptospira*), rickettsiene, bacteriene (*Listeria*), tuberculoză și infecții cu micoplasma, tumori, encefalopatie toxică, LES, encefalomielită diseminată acută.

**TRATAMENT****Encefalitele virale**

- Pacienții cu suspiciune de encefalită cu HSV trebuie tratați cu aciclovir i.v. (10 mg/kg corp la 8 ore) în timp ce se așteaptă rezultatele examenelor de laborator.
- Pacienții cu diagnostic, confirmat prin PCR, de encefalită cu HSV trebuie să primească tratament pentru 14-21 de zile. Se repetă PCR în LCR după tratamentul complet cu aciclovir; cei la care PCR este persistent pozitivă pentru HSV, după schema standard completă cu aciclovir, trebuie să primească tratament adițional, urmat de repetarea testului PCR în LCR.
- Aciclovirul este eficient și în encefalita cu RBV și VZV. În prezent, nu este disponibil un tratament pentru encefalita determinată de virusul rujeolic sau al parotiditei epidemice.
- Ribavirinul i.v. (15-25 mg/kg corp zilnic, în trei doze egale) este eficient în encefalita severă cauzată de virusul encefalitei California (LaCrosse).
- Encefalita cu CMV se tratează cu ganciclovir (5 mg/kg corp la 12 ore i.v. în perfuzie timp de o oră, urmat de terapie de întreținere cu 5 mg/kg corp, zilnic), foscarnet (60 mg/kg corp la 8 ore i.v. timp de o oră, urmat de terapie de întreținere cu 60-120 mg/kg corp zilnic) sau o combinație de două medicamente; cidofovirul (5 mg/kg corp i.v. o dată pe săptămână, pentru 2 săptămâni, apoi bisăptămânal două sau mai multe doze adiționale, în funcție de răspuns; prehidratare cu soluție salină normală și pretratament cu probenecid) poate fi o alternativă pentru pacienții care nu răspund la tratament.
- Pentru encefalita cu WNV nu există tratament curativ; un număr mic de pacienți au fost tratați cu interferon, ribavirin, oligonucleotide antisens specifice-WNV, preparate de imunoglobuline i.v. de origine israeliană care conțin titruri înalte de anticorpi anti-WNV și anticorpi monoclonali umani împotriva glicoproteinei anvelopei virale.

**Prognostic**

În encefalita cu HSV tratată cu aciclovir, au supraviețuit 81% într-o serie; sechelele neurologice au fost ușoare sau absente în 46% dintre cazuri, moderate în 12% și severe în 42% de cazuri.

**ABCESELE CEREBRALE**

Abcesul cerebral este un proces infecțios supurativ focal în interiorul parenchimului cerebral, de obicei înconjurat de o capsulă vascularizată. Termenul *cerebrită* este folosit pentru a descrie un abces cerebral neîncapsulat. Condițiile predispozante includ otita medie, mastoidita, sinuzita paranasală, infecții piogene toracice sau în alte locuri din organism, traumatismele craniene, procedurile neurochirurgicale și infecțiile dentare. Majoritatea abceselor

cerebrale apar la pacienții cu sistem imunitar compromis și sunt cauzate mai rar de bacterii decât de fungi și paraziți (inclusiv *Toxoplasma gondii*, *Aspergillus* spp., *Nocardia* sp., *Candida* sp., și *Cryptococcus neoformans*). În America Latină și la imigranții din această zonă, cauza cea mai frecventă de abces cerebral este *Taenia solium* (neurocisticercoza). În India și Orientul Îndepărtat, infecțiile micobacteriene (tuberculomul) rămân cauza majoră a leziunilor de masă SNC.

### Manifestări clinice

Abcesele cerebrale se manifestă ca o leziune cerebrală de masă în expansiune și mai puțin ca un proces infecțios. Triada clasică cefalee, febră și deficit focal neurologic este prezentă la < 50% dintre pacienți.

### Diagnostic

RMN-ul este superior CT pentru demonstrarea abcesului în stadiile timpurii (cerebrită) și pentru identificarea abceselor din fosa posterioară. Un abces cerebral maturizat apare la CT ca o arie focală hipodensă, înconjurată de un inel uniform accentuat. Utilizarea corticosteroizilor modifică imaginea tipică la CT sau RMN, în special la nivelul capsulei. Diagnosticul diferențial într-un abces cerebral și alte leziuni focale (de exemplu, tumori) poate fi ajutat prin tehnica difuziei ponderate DWI (*diffusion-weighted imaging*), în care abcesul cerebral se caracterizează prin semnal intensificat din cauza difuziei restricționate.

Diagnosticul microbiologic se bazează pe colorația Gram și pe culturile din probe obținute prin aspirație stereotactică pe ac. Aproximativ 10% dintre pacienți prezintă hemoculturi pozitive. Analiza LCR arată modificări nespecifice, iar PL crește riscul de herniere.

### TRATAMENT

#### Abcesul cerebral

- Tratamentul optim necesită administrarea de combinații de antibiotice în doze mari asociate cu intervenție chirurgicală.
- Tratamentul empiric al abcesului cerebral dobândit în comunitate la un pacient imunocompetent include o cefalosporină de generația a treia sau a patra (de exemplu, cefotaxim, ceftriaxonă sau cefepim) și metronidazol (vezi Tabelul 203-2 pentru dozele de antibiotice).
- La pacienții cu traumatism cranian penetrant sau intervenție neurochirurgicală recentă, tratamentul trebuie să includă ceftazidim (cefalosporină de generația a treia), pentru a spori acoperirea pentru *Pseudomonas* sp. și vancomicină pentru stafilococi rezistenți. Combinația meropenem plus vancomicină asigură o acoperire bună în aceste cazuri.
- Aspirația și drenajul sunt esențiale în cele mai multe cazuri. Tratamentul antibiotic empiric va fi modificat pe baza rezultatelor colorației Gram și ale culturilor din materialul conținut de abces.
- Tratamentul medical ca unică modalitate este rezervat pacienților al căror abces este inaccesibil chirurgical, este de dimensiuni mici sau neîncapsulat (cerebrită).
- Durata tratamentului antibiotic parenteral este de minimum 6-8 săptămâni.
- Pacienții trebuie să primească tratament anticonvulsivant profilactic.
- Corticosteroizii nu se administrează de rutină.



### Prognostic

Rata mortalității în cazul abcesului cerebral este astăzi  $< 15\%$ . Sechelele semnificative, incluzând convulsiile, starea de slăbiciune musculară persistentă, afazia și afectarea mintală, apar la  $\geq 20\%$  dintre supraviețuitori.

## LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ (LMP)

### Manifestări clinice

LMP este o afecțiune progresivă cauzată de infecția cu virusul JC, un virus poliomieltic uman; se caracterizează din punct de vedere patologic prin zone multiple de demielinizare focală care variază mult din punct de vedere al dimensiunilor și care sunt împrăștiate la nivelul SNC, cruțând însă măduva spinării și nervii optici. În plus, există o alterare citologică specifică atât a astrocitelor, cât și a oligodendrocitelor. Pacienții prezintă frecvent deficite vizuale (45%), hemianopsie homonimă tipică și afectare mintală (38%) (demență, stare de confuzie, tulburări de personalitate, paralizie motorie și ataxie). Aproape toți pacienții au o afecțiune imunosupresivă subiacentă. Peste 80% dintre cazurile de LMP diagnosticate în prezent apar la pacienții cu SIDA; s-a estimat că aproximativ 5% dintre pacienții cu SIDA vor dezvolta LMP. Medicamentele imunosupresive (de exemplu, natalizumab) au fost, de asemenea, asociate cu LMP.

### Examine de laborator

RMN-ul evidențiază leziuni coalescente multifocale asimetrice în substanța albă, localizate periventricular, în centrum semiovale, regiunea parieto-occipitală și cerebel. Aceste leziuni au semnal crescut pe imaginile T2 și scăzut pe cele T1; leziunile nu sunt în general hiperdense (rareori apare inelul hiperdens) și nu se asociază cu edem sau efectul de masă. CT, care este mai puțin sensibilă ca RMN-ul pentru diagnosticul LMP, arată leziuni hipodense ale substanței albe.

LCR-ul este în mod caracteristic normal, deși poate fi prezentă o creștere a proteinelor și/sau a IgG. Pleiocitoza apare în mai puțin de 25% dintre cazuri, este predominant mononucleară și rareori depășește 25 de celule pe microlitru. Amplificarea prin PCR a ADN-ului virusului JC din LCR este considerată o metodă de diagnostic importantă. Un test PCR pentru ADN-ul virusului JC în LCR pozitiv, în asociere cu leziuni RMN tipice, în prezența unor dovezi clinice adecvate, este diagnostic pentru LMP. În cazul în care acest test PCR este negativ, se face biopsie cerebrală pentru diagnostic definitiv, deoarece sensibilitatea testului este variabilă; antigenul virusului JC și acidul nucleic pot fi detectați prin teste imunohistochimice, hibridizare *in situ* sau PCR aplicat în țesut. Totuși, detectarea antigenului viral JC și a materialului genomic nu pune diagnosticul de LMP dacă nu se asociază cu modificări histopatologice caracteristice, din moment ce atât antigenul, cât și materialul genomic au fost găsite în crier la pacienții normali. Examinele serologice nu sunt utile, având în vedere nivelul bazal crescut al seroprevalenței ( $> 80\%$ ).

### TRATAMENT

#### Leucoencefalopatia multifocală progresivă

- Nu există o terapie eficientă pentru LMP.
- Unii pacienți cu LMP asociată cu HIV au prezentat o îmbunătățire semnificativă a stării clinice odată cu ameliorarea statusului imun, ca urmare a instituirii tratamentului antiretroviral înalt activ (HAART).

Pentru mai multe informații, vezi Roos K. L., Tyler K. L.: Meningitis, Encephalitis, Brain Abscess, and Empyema, cap. 381, p. 3410, în HPIM-18; și capitolele din HPIM-18 cu informații despre microorganisme și infecții specifice.

## CAPITOLUL 204

### Meningita cronică

Inflamația cronică a meningelui (pia mater, arahnoida și dura mater) produce disfuncție neurologică importantă și poate fi fatală dacă nu este tratată cu succes. Cauzele sunt variate. Cinci categorii de afecțiuni sunt luate în considerare pentru cele mai multe meningite cronice:

- Infecții meningeale
- Neoplasme
- Afecțiuni inflamatorii neinfecțioase
- Meningite chimice
- Infecții parameningeale

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările neurologice constau în cefalee persistentă cu sau fără hidrocefalie și rigiditatea cefei, neuropatie craniană; radiculopatie și/sau tulburări

**TABELUL 204-1 SEMNE ȘI SIMPTOME ALE MENINGITEI CRONICE**

Simptom	Semn
Cefalee cronică	+/- edem papilar
Durere de gât și spate	Semne Brudzinski sau Kernig de iritație meningiană
Modificări de personalitate	Alterarea statusului mintal – somnolență, scăderea atenției, dezorientare, pierderea memoriei, menținerea reflexelor frontale (de apucare, de supt)
Pareză facială	Paralizia periferică a nervului cranian VII
Diplopie	Paralizia nervilor cranieni III, IV și VI
Orbire	Edem papilar, atrofie optică
Surditate	Paralizia nervului cranian VIII
Slăbiciune la nivelul brațelor și al picioarelor	Mielopatie sau radiculopatie
Parestezii la nivelul brațelor și al picioarelor	Mielopatie sau radiculopatie
Disfuncție sfincteriană	Mielopatie sau radiculopatie Afectarea lobului frontal (hidrocefalie)
Pierdere dexterității	Ataxie



cognitive sau de personalitate (**Tabelul 204-1**). Diagnosticul se pune de obicei atunci când manifestările clinice determină medicul să ia în considerare efectuarea unei PL pentru evidențierea inflamației meningeale; ocazional, diagnosticul este pus pe baza studiilor imagistice care arată un contrast crescut la nivelul meningelui.

Există două forme clinice de meningită cronică. În prima formă, simptomele sunt cronice și persistente, pe când în cea de a doua există episoade de boală discrete și recurente, cu rezoluție completă a inflamației meningeale între episoade, fără o terapie specifică. În acest ultim grup, cele mai frecvente etiologii sunt infecția cu virus herpes simplex tip 2, meningita chimică produsă de pătrunderea în LCR a diverselor componente tumorale, afecțiuni inflamatorii primitive sau hipersensibilitatea la medicamente.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Meningitele cronice

O dată confirmat diagnosticul de meningită cronică, prin examenul LCR, efortul se concentrează pe identificarea cauzei (**Tabelele 204-2 și 204-3**) prin: (1) analize suplimentare ale LCR, (2) diagnosticul infecțiilor sistemice sau al afecțiunilor inflamatorii neinfecțioase subiacente sau (3) examinarea histologică a biopsiei de meninge.

Analiza corectă a LCR este esențială; dacă există posibilitatea unei presiuni intracraniene crescute (PIC), se efectuează un test imagistic înainte de PL. La pacienții cu hidrocefalie comunicantă cauzată de perturbarea resorbției LCR, PL este sigură și poate determina o ameliorare temporară. Totuși, dacă PIC este crescută din cauza unei leziuni de masă, a edemului cerebral sau a unui blocaj în fluxul ventricular al LCR (hidrocefalie obstructivă), există un risc potențial de herniere cerebrală la PL. De obicei, hidrocefalia obstructivă necesită drenaj ventricular direct al LCR.

CT sau RMN cu contrast crescut la nivelul creierului și al măduvei spinării pot identifica lărgimea meningelui, infecțiile parameningeale (inclusiv abcesul cerebral), afectarea măduvei spinării (neoplasm, inflamație sau infecție) sau depozitele nodulare de la nivelul meningelui sau al rădăcinilor nervoase (boală malignă sau sarcoidoză). De asemenea, studiile imagistice sunt utile pentru localizarea zonelor de afectare meningeală înainte de efectuarea biopsiei. Angiografia cerebrală poate identifica arterita cerebrală.

Biopsia meningeală trebuie luată în considerare la pacienții cu stare generală sever afectată, care necesită decompresie ventriculară cronică sau a căror boală progresează rapid. Rezultatul biopsiei meningeale poate fi îmbunătățit prin evidențierea leziunilor-țintă cu ajutorul RMN-ului cu contrast sau al CT; într-o serie de studii, biopsiile diagnostice au identificat mai frecvent sarcoidoza (31%) sau adenocarcinomul metastatic (25%). Tuberculoza este cea mai frecvent identificată afecțiune în rapoartele din diferite țări, altele decât SUA.

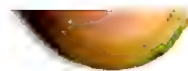
În aproximativ o treime dintre cazuri, diagnosticul nu este pus în pofta unei evaluări atente. Unele microorganisme care determină meningita cronică necesită mai multe săptămâni pentru a fi identificate în culturi. Este prudent să se aștepte până când cultura este finalizată, dacă simptomele sunt ușoare și nu progresează. Cu toate acestea, în multe cazuri, se produce deteriorare neurologică progresivă, fiind necesar un tratament rapid. Tratamentul empiric constă în agenți antimicobacterieni, amfotericină pentru infestațiile fungice sau corticosteroizi pentru cauzele inflamatorii neinfecțioase (mai rare). Este important de direcționat terapia empirică împotriva meningitei limfocitare

**TABELUL 204-2 CAUZE INFECȚIOASE ALE MENINGITEI CRONICE**

Agentul infecțios	Formula LCR-ului	Teste diagnostice ajutătoare	Factorii de risc și manifestările sistemice
<b>Infecții bacteriene comune</b>			
Meningitele supurative	Celule mononucleare sau celularitate mixtă mononuclear-poli-morfonucleară	Cultură din LCR și colorație Gram	Anamneză de meningită bacteriană acută și incomplet tratată
Infecții parameningeale	Celule mononucleare sau celularitate mixtă mononuclear-poli-morfonucleară	RMN cu contrast crescut sau TC pentru detectarea infecțiilor parenchimatoase, subdurale, epidurale sau ale sinusurilor	Otită medie, infecție pleuropulmonară, șunt cardio-pulmonar dreapta-stânga pentru abcesele cerebrale, semne neurologice focale; sensibilitate dureroasă a gâtului, a spatelui, a urechii sau a sinusurilor
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Celule mononucleare, cu excepția infecției precoce când sunt prezente celule polimorfonucleare (leucocite < 500/ $\mu$ L); glicorahia scăzută, proteinorahia crescută	Testul cutanat la tuberculină poate fi negativ; cultură din LCR (sau urină, spută, conținut gastric, dacă există indicație); detectarea acidului tuberculostearic în LCR; identificarea bacilului tuberculos prin reacția de acido-alcoolorezistență, în LCR sau a peliculei de proteine; PCR	Istoric de expunere la bacilul tuberculos; îmbolnăvire tuberculoasă anterioară; imunosupresie sau SIDA; copii mici; febră, meningism, transpirații nocturne, TBC miliară pe radiografie sau pe biopsia hepatică; accident vascular cerebral dat de arterită
Boala Lyme (sindromul Bannwart): <i>Borelia burgdorferi</i>	Celule mononucleare; proteinorahia crescută	Titrul anticorpilor Lyme în ser; confirmarea western blot; (pacienții cu sifilis pot avea un titru Lyme fals-pozitiv)	Istoric de mușcătură de căpușă sau de expunere adecvată; rash cutanat sub forma eritemului cronic migrator; artrită, radiculopatie; paralizia Bell, sindrom asemănător meningoencefalitei din scleroza multiplă
Sifilis (secundar, terțiar): <i>Treponema pallidum</i>	Celule mononucleare; proteinorahia crescută	VDRL în LCR; VDRL seric (sau RPR); TATF sau MHA-TP; VDRL seric poate fi negativ în sifilisul terțiar	Istoric adecvat al expunerii; indivizii HIV seropozitivi, cu un risc crescut de infecție agresivă; „demență”; infarct cerebral dat de endarterită

(continuare pe pagina următoare)




**TABELUL 204-2 CAUZE INFECȚIOASE ALE MENINGITEI CRONICE (CONTINUARE)**

Agentul infecțios	Formula LCR-ului	Teste diagnostice ajutătoare	Factorii de risc și manifestările sistemice
<b>Infecții bacteriene mai puțin comune</b>			
<i>Actinomyces</i>	Celule polimorfonucleare	Cultură anaerobă	Abcese parameningeale sau sinusale (focare orale sau dentare); pneumonie
<i>Nocardia</i>	Celule polimorfonucleare; ocazional, celule mononucleare; frecvent, glicorahie scăzută	Izolarea necesită săptămâni; reacția de acido-alcoolorezistență – diminuată	Pot fi prezente abcese cerebrale asociate
<i>Brucella</i>	Celule mononucleare (rareori, polimorfonucleare); proteinorahia crescută; deseori, glicorahia scăzută	Detectarea anticorpilor în LCR; detectarea anticorpilor serici	Ingestia de produse lactate nepasteurizate; contactul cu oi, vaci, capre; febră, artralgie, mialgie, osteomielită vertebrală
Boala Whipple: <i>Tropheryma whipplei</i>	Celule mononucleare	Biopsia intestinului subțire sau a nodulilor limfatici; PCR din LCR pentru <i>T. whipplei</i> ; biopsie cerebrală și meningeală (cu colorație PAS și examinare la ME)	Diaree, pierdere în greutate, artralгии, febră; demență, ataxie, pareză, oftalmoplegie, mioclonii ale mușchilor oculomasticatorii
<b>Infecții bacteriene rare</b>			
Leptospiroza (ocazional, dacă este netratată, poate dura 3-4 săptămâni)			
<b>Infestații fungice</b>			
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Celule mononucleare; pot să nu fie în număr crescut la anumiți pacienți cu SIDA	Reacția cu tuș de India sau reacția mucegaiului LCR-ului (de înmugurire a drojdiei); culturi din sânge și urină; detectarea antigenelor în LCR	SIDA sau imunosupresie; expunere la porumbei, afectarea pielii și a altor organe prin diseminarea infecției



<i>Coccidioides immitis</i>	Celule mononucleare (uneori, cu 10-20% eozinofile); deseori, glicorahia scăzută	Detectarea antigenelor în ser sau LCR	Istoric de expunere – sud-vestul SUA; creșterea virulenței la rasele cu pielea închisă la culoare
<i>Candida</i> sp.	Celule polimorfonucleare sau mononucleare	Colorație pentru fungi sau cultură din LCR	Abuz de droguri intravenoase; operație chirurgicală recentă; terapie intravenoasă prelungită; candidoză diseminată
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Celule mononucleare; glicorahie scăzută	Colorație pentru fungi și cultură din LCR; detectarea antigenelor în LCR, ser și urină; detectarea anticorpilor în ser, LCR	Istoric de expunere – Ohio și centrul văii râului Mississippi; SIDA; leziuni mucoase
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Celule mononucleare	Colorație pentru fungi și cultură din LCR; biopsie și cultură din LCR, leziunile cutanate și pulmonare; detectarea anticorpilor în ser	Sud-vestul și vestul mijlociu al SUA; infecții sistemice comune; abcese, drenajul sinusurilor, ulcere
<i>Aspergillus</i> sp.	Celule mononucleare și polimorfonucleare	Cultură din LCR	Sinuzite; granulocitopenie sau imunosupresie
<i>Sporothrix schenckii</i>	Celule mononucleare	Detectarea anticorpilor din LCR și ser; cultură din LCR	Inoculare traumatică; folosirea drogurilor i.v.; leziuni cutanate ulcerative
<b>Infestații fungice rare</b>			
<i>Xylohypha</i> (în trecut numită <i>Cladosporium trichoides</i> ) și alți fungi (dermatiacei) cum ar fi <i>Curvularia</i> și <i>Drechslera</i> ; <i>Mucor</i> , și după aspirația apei, <i>Pseudallescheria boydii</i>			
<b>Infecții cu protozoare</b>			
<i>Toxoplasma gondii</i>	Celule mononucleare	Biopsie sau răspuns la terapia empirică într-un context clinic adecvat (inclusiv prezența anticorpilor în sânge)	De obicei, cu abcese intracerebrale; constant la pacienții HIV-seropozitivi

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 204-2 CAUZE INFECȚIOASE ALE MENINGITEI CRONICE (CONTINUARE)

Agentul infecțios	Formula LCR-ului	Teste diagnostice ajutătoare	Factorii de risc și manifestările sistemice
<b>Infecții cu protozoare</b>			
Tripanosomiasis <i>Trypanosoma gambiense</i> , <i>Trypanosoma rhodesiense</i>	Celule mononucleare, proteino-rahia crescută	IgM crescute în LCR; identificarea trypanosomelor în citologia din ser sau LCR	Endemice în Africa; șancru, limfadenopatie; în special, tulburări ale somnului
<b>Infecții cu protozoare rare</b>			
<i>Acanthamoeba</i> sp. care determină encefalită amoebiană granulomatoasă și meningoencefalită la pacienții imunocompromiși sau debilitați. <i>Balamuthia mandrillaris</i> produce meningoencefalită cronică la pacienții imunocompetenți.			
<b>Infestații helmintice</b>			
Cisticercoze (infecții cu chiste de <i>Taenia solium</i> )	Celule mononucleare, poate exista eozinofile, glicorahia poate fi scăzută	Evaluarea hemaglutinării indirecte în LCR, ELISA în ser	Frecvent cu chisturi multiple în meningele bazal și cu hidrocefalie; chisturi cerebrale, calcificări musculare
<i>Gnathostoma spinigerum</i>	Eozonofile, celule mononucleare	Eozonofilie periferică	Istoric de pește mâncat crud; în mod obișnuit, în Tailanda și Japonia; hemoragie subarahnoidiană; radiculopatie dureroasă
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Eozonofile, celule mononucleare	Descoperirea viermilor în LCR	Istoric de alimentație cu moluște crude; obișnuit în regiunea Pacificului tropical; deseori benignă
<i>Baylisascaris procyonis</i> (ascarid al ratonilor)	Eozonofile, celule mononucleare		Infecție ca urmare a ingestiei accidentale de <i>B. procyonis</i> din fecalele de raton; meningoencefalită fatală

### Infestații helmintice rare

*Trichinella spiralis* (trichinoze); chisturi de *Echinococcus*; *Schistosoma* sp. Prima poate produce o pleiocitoză limfocitară, pe când celelalte două pot produce un răspuns eozinofilic al LCR asociat cu chiste cerebrale (*Echinococcus*) sau leziuni granulomatoase ale creierului și măduvei spinării

### Infecții virale

Oreion	Celule mononucleare	Anticorpi în ser	Fără oreion anterior sau imunizare; poate produce meningoencefalită; poate persista 3-4 săptămâni
Coriomeningita limfocitară	Celule mononucleare	Anticorpi în ser	Contact cu rozătoarele sau cu excrementele lor; poate persista 3-4 săptămâni
Virus Echo	Celule mononucleare; poate fi glicorahie scăzută	Izolarea virusului din LCR	Hipogamaglobulinemie congenitală; istoric de meningite recurente
HIV (sindromul retroviral acut)	Celule mononucleare	Antigenul p24 în ser și LCR; niveluri crescute de HIV în ser	Factorii de risc ai HIV; rash; febră, limfadenopatie; limfopenie în sângele periferic; sindromul poate persista suficient de mult pentru a fi considerat meningită cronică; se poate dezvolta în stadiile tardive ale SIDA
Herpes simplex (VHS)	Celule mononucleare	PCR pentru ADN-ul VHS, CMV; anticorpi în LCR anti-VHS, anti-EBV	Meningite recurente date de VHS-2 (rar de VHS-1); deseori asociate cu recurențe genitale; EBV se asociază cu mieloradiculopatia, iar CMV, cu poliradiculopatia

**Abrevieri:** ELISA, evaluarea imunosorbenților legați enzimatic; ME, microscop electronic; MHA-TP, evaluarea microhemaglutinării *Treponemei pallidum*; i; i.v., intravenos; PCR, reacție de polimerizare în lanț; PRP, testul plasmatic rapid la reagin; TAATF, testul de absorbție a anticorpilor treponemici fluorescenți; TBC, tuberculoză.



**TABELUL 204-3 MENINGITE CRONICE DE CAUZE NEINFECȚIOASE**

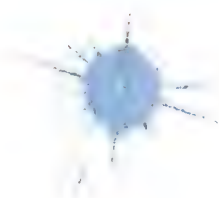
Agentul infecțios	Formula LCR-ului	Teste diagnostice ajutătoare	Factorii de risc și manifestările sistemice
Malignitate	Celule mononucleare, proteino-rahia crescută, glicorahia scăzută	Examinare citologică repetată a unor volume mari ale LCR; examinarea LCR-ului prin microscopul cu polarizare; markeri limfocitari monoclonali, depozite la nivelul rădăcinilor nervoase sau meningelui văzute pe mielogramă sau RMN cu contrast crescut; biopsie meningeală	Cancer metastatic de la nivelul sânului, al plămânului, al stomacului sau al ancreasului; melanom, limfom, leucemie; gliomatoză meningeală; sarcom meningeal; disgerminom cerebral; melanom meningeal sau limfom cu celule B
Componente chimice (pot cauza meningita recurentă)	Celule mononucleare sau PMN, glicorahia scăzută; proteinorahie crescută; xantocromie din cauza hemoragiei subarahnoidiene în săptămâna premergătoare internării pentru „meningită”	CT cu contrast crescut sau RMN; angiografie cerebrală pentru detectarea anevrismului	Istoric de injecție recentă în spațiul subarahnoidian; istoric de debut brusc al cefaleei; rezecție recentă a neurinomului acustic sau a craniofaringiomului; tumoră epidermoidă cerebrală sau de măduvă, uneori cu tract sinusal dermoid; apoplexie pituitară
<b>Inflamație primară</b>			
Sarcoidoza SNC	Celule mononucleare; proteino-rahia crescută; deseori, glicorahia joasă	Niveluri ale enzimei de conversie a angiotensinei în ser și LCR; biopsie a țesuturilor extraneurale afectate sau a leziunilor cerebrale/biopsie meningeală	Paralizia NC, în special a NC VII; disfuncție hipotalamică, în special diabet insipid; radiografie pulmonară anormală; neuropatie periferică sau miopatie
Sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (meningite recurente)	Celule mononucleare		Meningoencefalite recurente cu uveită, dezlipire de retină, alopecie, albirea sprâncenelor și a genelor, deteriorarea auzului, cataractă, glaucom
Angeita granulomatoasă izolată a sistemului nervos	Celule mononucleare; proteino-rahia crescută	Angiografie sau biopsie meningeală	Demență subacută; infarcte cerebrale multiple; zona zoster oftalmică recentă

Lupus sistemic eritematos	Celule mononucleare sau polimorfonucleare	Anticorpi anti-ADN, anticorpi antinucleari	Encefalopatie; convulsii; accidente vasculare cerebrale; mielopatie transversă; rash; artrite
Sindromul Behçet	Celule mononucleare sau polimorfonucleare; proteinorahia crescută		Ulcere aftoase, orale și genitale; iridociclite; hemoragii retiniene; leziuni la nivelul punctțiilor cutanate
Meningita limfocitară benignă cronică	Celule mononucleare		Recuperare în 2-6 luni, diagnostic de excludere
Meningita Mollaret (recurentă)	Celule mononucleare mari și polimorfonucleare în primele ore, urmate de celule mononucleare	PCR pentru herpes; RMN/CT pentru a elimina tumora epidermoidă sau chistul dural	Meningite recurente; excluderea VHS-2; rare cazuri date de VHS-1; cazuri ocazionale asociate cu chist dural
Hipersensibilitate la medicamente	Celule polimorfonucleare; ocazional, celule mononucleare sau eozinofile	HLG, eozinofilie	Expunere la AINS, sulfonamide, izoniazidă, tolmetin, ciprofloxacină; penicilină, carbamazepină, lamotrigină, imunoglobuline i.v., anticorpi OKT3, fenopiridimă; îmbunătățire după întreruperea medicamentului; episoade recurente odată cu expunerea recurentă
Granulomatoza cu polinegită (Wegener)	Celule mononucleare	Radiografie de torace și sinusuri; analiza urinei; anticorpi ANCA în ser	Leziuni asociate sinusale, pulmonare sau renale; paralizie de NC; leziuni cutanate; neuropatie periferică
Altele: scleroză multiplă, sindrom Sjögren, boală inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID) și forme rare de vasculite (de exemplu, sindromul Cogan)			

**Abrevieri:** ANCA, anticorpi citoplasmatici antineutrofili; PCR, reacția de polimerizare în lanț; PMN, neutrofile polimorfonucleare.



din tuberculoză, în special dacă afecțiunea se asociază cu hipoglicorahie și cu paralizia nervului cranian șase și a altor nervi cranieni, din moment ce această afecțiune netratată este fatală în 4-8 săptămâni. Meningita carcino-matoasă sau limfomatoasă poate fi dificil de diagnosticat inițial, dar diagnosticul devine evident în timp. Cauzele importante ale meningitei cronice la pacienții cu SIDA includ infecțiile cu *Toxoplasma* (de obicei, sub formă de abces intracranian), *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Candida* sau alți fungi, sifilisul și limfoamele.



Pentru mai multe informații, vezi Koroshetz W. J., Swartz M. N.: Chronic and Recurrent Meningitis, cap. 382, p. 3435, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 205

### Afecțiuni ale sistemului nervos periferic.

### Sindromul Guillain-Barré (SGB)

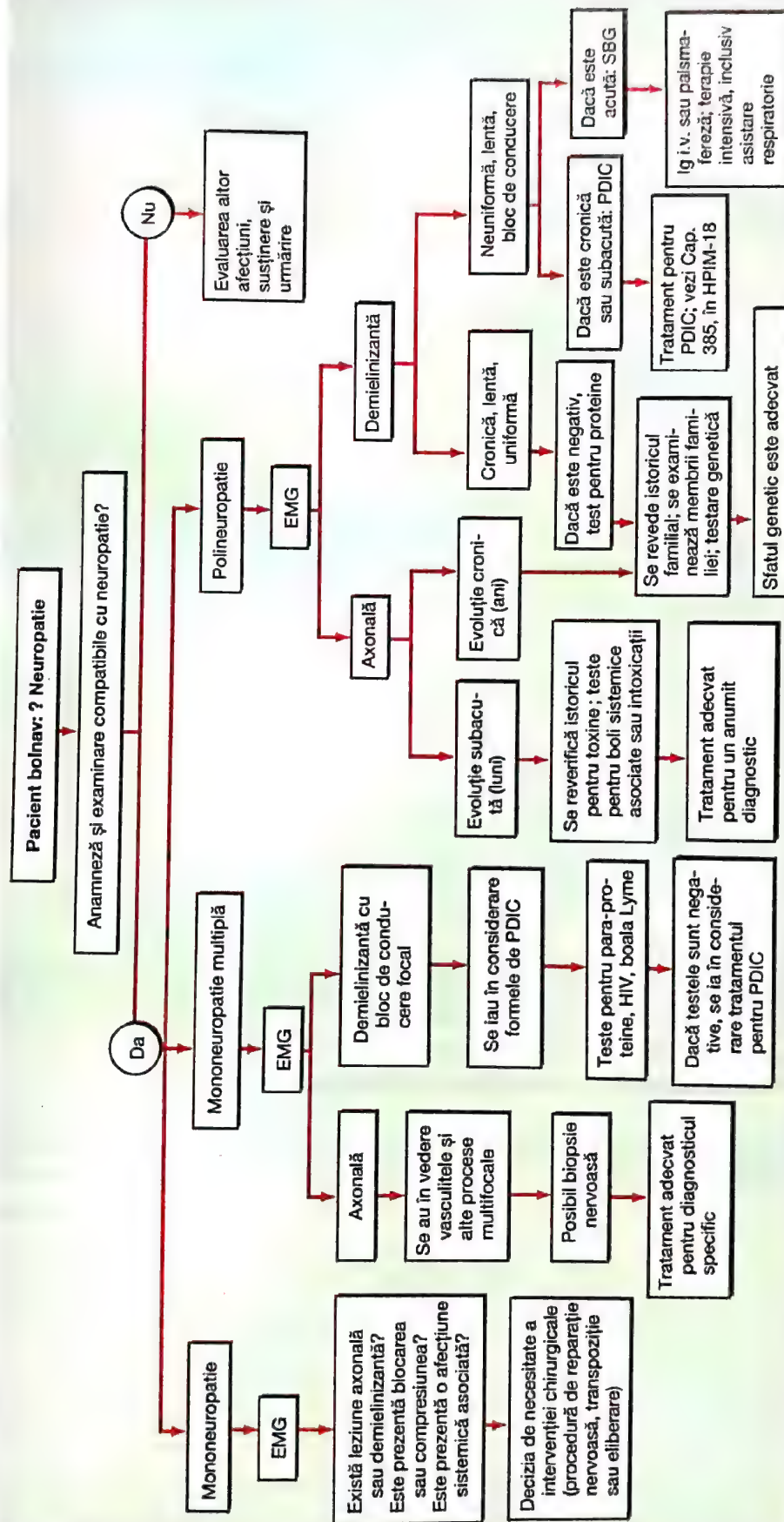
#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Neuropatia periferică

*Neuropatia periferică (NP)* este un termen care indică tulburări ale nervilor periferici de orice cauză. Poate afecta un singur neuron periferic (mononeuropatie) sau mai mulți (polineuropatie); patologia poate fi axonală sau demielinizantă. O abordare pentru pacienții cu suspiciune de neuropatie este prezentată în Fig. 205-1.

Cele șapte întrebări inițiale la care medicul trebuie să găsească răspuns pentru punerea diagnosticului sunt:

1. *Ce sisteme sunt implicate?* Este important să se determine dacă simptomele și semnele prezentate de pacient sunt motorii, senzitive, vegetative sau o combinație a acestora. Dacă este prezentă doar slăbiciunea fără evidența unei disfuncții senzitive sau vegetative, se ia în considerare o neuropatie motorie, o tulburare a joncțiunii neuromusculare sau o miopatie; miopatiile au de obicei un pattern proximal, simetric al slăbiciunii.
2. *Care este distribuția slăbiciunii?* Polineuropatia implică disfuncția extinsă și simetrică a nervilor periferici care este mai degrabă distală decât proximală, mononeuropatia implică un singur nerv periferic din cauza unui traumatism sau a compresiei; mononeuropatia multiplă (mononeuropatia multiplex) poate fi rezultatul blocării multiple, al vasculitei sau al infiltrației.
3. *Care este natura implicării senzoriale?* Pierderea sensibilității termice sau o durere tip arsură/ascuțită sugerează implicarea fibrelor subțiri. Pierderea sensibilității vibratorii/proprioceptive implică fibrele groase.



**FIGURA 205-1** Evaluarea neuropatiilor periferice. EMG, electromiogramă; PDIC, poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie, cronică; SBG, sindrom Guillain-Barré.



4. *Există dovezi de implicare a neuronului motor central?* Cea mai frecventă cauză este combinația dintre degenerarea sistemică și deficiența de vitamina B<sub>12</sub>, dar trebuie luate în considerare și deficiența de cupru, infecția cu HIV, boala hepatică gravă și adrenomieloneuropatia.
  5. *Care este evoluția în timp?* Majoritatea neuropatiilor sunt insidioase și lent progresive. Neuropatia cu evoluție rapidă este adesea inflamatorie, incluzând polineuropatia demielinizantă inflamatorie acută (PDIA) sau sindromul Guillain-Barré (SGB); o evoluție subacută sugerează o cauză toxică, inflamatorie sau nutrițională; neuropatiile cronice, cu evoluție de lungă durată (ani) poate fi ereditară.
  6. *Există dovezi de neuropatie ereditară?* Se ia în considerare la pacienții cu pareză distală lent progresivă în ani, cu câteva simptome senzoriale, dar cu deficite senzitive semnificative la examenul clinic. Cea mai frecventă este boala Charcot-Marie-Tooth (CMT); se caută anomalii la nivelul piciorului (de exemplu, degete de la picior „în ciocan”, arc plantar înalt sau aplatizat).
  7. *Pacientul prezintă altă afecțiune medicală?* Se întreabă pacientul despre boli medicale asociate (de exemplu, diabet zaharat, lupus eritematos sistemic); infecții în antecedente sau concomitente (de exemplu, boala diareică ce precede SGB); intervenții chirurgicale (de exemplu, bypass gastric și neuropatii nutriționale); medicamente (neuropatie toxică); preparate vitaminice eliberate fără rețetă (vitamina B<sub>6</sub>); consum de alcool, obiceiuri legate de alimentație și existența protezelor dentare (deoarece substanțele adezive conțin zinc care poate determina deficiența de cupru).
- În funcție de răspunsurile la aceste șapte întrebări esențiale, tulburările neuropatice pot fi clasificate în câteva pattern-uri pe baza distribuției implicării senzitive, motorii și vegetative (**Tabelul 205-1**).

## ■ POLINEUROPATIILE

### Evaluare pentru diagnostic

Examenle de laborator de screening într-o polineuropatie simetrică, distală, includ: hemoleucograma completă, electroliții serici, teste ale funcției renale și hepatice, glicemia à jeun, HbA<sub>1c</sub>, sumar de urină, teste funcționale tiroidiene, nivelul vitaminei B<sub>12</sub> și al acidului folic, VSH, factorul reumatoid, ASA, SPEP și proteina Bence Jones (în urină). La pacienții cu neuropatie senzitivă dureroasă, se efectuează un test de toleranță la glucoză orală, chiar dacă celelalte teste pentru diabet sunt negative.

Testele necesare pentru caracterizarea neuropatiei includ: studii de conducere nervoasă (NCS), electromiografia (EMG), biopsia de nerv sural, biopsia musculară și testarea senzorială cantitativă. Testele diagnostice sunt cel mai probabil informative la pacienții cu neuropatie asimetrică, predominant motorie, cu debut rapid sau demielinizantă.

### Electrodiagnostic

NCS se efectuează prin stimularea electrică a nervilor motori sau senzitivi. Demielinizarea se caracterizează prin reducerea vitezei de conducere nervoasă (NCU), dispersia potențialelor de acțiune evocate compuse (PAC), bloc de conducere (scăderea amplitudinii musculare în cazul stimulării proximale în comparație cu stimularea distală) și prelungirea latențelor distale. Spre deosebire de aceasta, neuropatiile axonale sunt caracterizate prin reducerea amplitudinii



**TABELUL 205-1 MODELE DE AFECȚIUNI NEUROPATICE****Model 1: pareză simetrică proximală și distală, cu pierderea sensibilității.**

Se iau în considerare: polineuropatii demielinizate inflamatorii (SGB și PDIC).

**Model 2: pierderea sensibilității distale, simetrice, cu sau fără pauză distală.**

Se iau în considerare: polineuropatia senzitivă criptogenică sau idiopatică (PNSC), diabetul zaharat și alte afecțiuni metabolice, medicamente, toxine, ereditare (Charcot-Marie-Tooth, amiloidoza etc.).

**Model 3: pareză asimetrică distală, cu pierderea sensibilității.**

Cu implicarea mai multor nervi

Se iau în considerare: PDIC multifocală, vasculite, crioglobulinemia, amiloidoza, sarcoidoza, infecții (lepră, boala Lyme, hepatita B sau C, HIV, CMV), neuropatie ereditară cu predispoziție pentru paralizia de presiune (HNPP), infiltrație tumorală.

Cu implicarea unui singur nerv/regiune.

Se iau în considerare oricare dintre afecțiunile de mai sus, dar poate fi vorba și de mononeuropatia compresivă, plexopatia sau radiculopatia.

**Model 4: pareză asimetrică proximală sau distală, cu pierderea sensibilității.**

Se iau în considerare: poliradiculopatie sau plexopatie cauzată de diabet zaharat, carcinomatoză sau limfomatoză meningeală, plexopatie ereditară (HNPP, HNA), idiopatic.

**Model 5: pareză distală asimetrică fără pierderea sensibilității.**

Cu manifestări de neuron motor central

Se ia în considerare boala de neuron motor.

Fără manifestări de neuron motor central

Se iau în considerare: atrofie musculară progresivă, amiotrofie monomelică juvenilă (boala Hirayama), neuropatie motorie multifocală, axonopatie motorie multifocală dobândită.

**Model 6: pierderea sensibilității distale și simetrice, cu manifestări de afectare a neuronului central.**

Se iau în considerare: deficiența de vitamina B<sub>12</sub>, E și cupru cu degenerescență sistemică și neuropatie periferică, leucodistrofii ereditare (de exemplu, adrenomieloneuropatie).

**Model 7: pareză simetrică fără pierderea sensibilității.**

Cu pareză proximală și distală

Se ia în considerare atrofia musculară spinală.

Cu pareză distală

Se iau în considerare neuropatie motorie ereditară (SMA „distală”) sau CMT atipică.

**Model 8: pierderea asimetrică a sensibilității proprioceptive fără pareză.**

Se iau în considerare cauze de neuropatii senzitive (ganglionopatii).

Cancer (paraneoplazii)

Sindrom Sjögren

Neuropatia senzitivă idiopatică (variantă posibilă a SGB)

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 205-1 MODELE DE AFECȚIUNI NEUROPATICE (CONTINUARE)****Model 8: pierderea asimetrică a sensibilității proprioceptive fără pareză.**

Cisplatina și alte medicamente chimioterapice

Intoxicație cu vitamina B<sub>6</sub>

Neuropatia senzitivă legată de HIV

**Model 9: semne și simptome vegetative.**

Se iau în considerare neuropatii asociate cu disfuncție vegetativă importantă.

Neuropatia senzitivă și vegetativă ereditară

Amiloidoză (familială și dobândită)

Diabet zaharat

Pandisautonomia idiopatică (poate fi o variantă a sindromului Guillain-Barré)

Porfirie

Neuropatie vegetativă legată de HIV

Vincristina și alte medicamente chimioterapice

**Abrevieri:** CMT, boala Charcot-Marie-Tooth; CMV, citomegalovirus; HIV, virusul imunodeficienței umane; HNA, amiotrofia nevralgică ereditară; PDIC, polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică; SGB, sindromul Guillain-Barré; SMA, atrofia musculară spinală.

PAC cu relativa conservare a NCU. EMG înregistrează potențialele de la electrodul-ac în mușchii în repaus și în timpul contracției voluntare; este foarte utilă în distincția afecțiunilor miopatie de cele neuropatice. Afecțiunile miopatie se caracterizează prin potențiale de acțiune polifazice, mici, de scurtă durată; tulburările neuropatice se caracterizează prin denervare musculară. Denervarea scade numărul de unități motorii (de exemplu, un neuron din cornul anterior, axonul lui, placa motorie și fibrele musculare pe care le inervează). În denervarea de lungă durată, potențialele unității motorii se măresc și devin polifazice din cauza reinervării colaterale a fibrelor musculare denervate prin trimiterile axonale de la axonii neuronilor motori care au supraviețuit. Alte caracteristici ale denervării includ: fibrilații (mișcări rapide întâmplătoare, neregulate ale fibrelor unui mușchi) și fasciculații (mișcări rapide întâmplătoare, spontane ale unității motorii).

**TRATAMENT****Polineuropatii**

- Tratamentul constă în tratarea cauzei subiacente, a durerii și tratament suportiv pentru a proteja și reabilita țesutul afectat.
- Exemplele de terapii specifice includ: controlul atent al glicemiei în neuropatia diabetică, terapia de substituție a vitaminei B<sub>6</sub> în deficitul acestei vitamine, imunoglobuline i.v. sau plasmafereza pentru SGB și imunosupresie pentru vasculite.
- Neuropatia senzitiv dureroasă poate fi dificil de tratat. Managementul durerii începe cu antidepresive triciclice (ATC), duloxetină hidroclohid, plasturi cu lidocaină sau anticonvulsivante de tipul gabapentinului (Tabelul 205-2). Medicamentele anestezice topice, de exemplu EMLA (lidocaină/prilocaină) și cremele cu capsaicină pot ameliora simptomele.

**TABELUL 205-2 TRATAMENTUL NEUROPATIILOR SENZITIVE DUREROASE**

Tratament	Cale de administrare	Doză	Efecte secundare
<b>De primă linie</b>			
Lidocaină 5%, plasture	Se aplică pe zona dure- roasă	Maximum 3 pe zi	Iritație cutanată
Antidepresive tri- ciclice (de exem- plu, amitriptilină, nortriptilină)	p.o.	10-100 mg seara la cul- care	Tulburări cognitive, sedare, re- ducerea secreției lacrimale, gură uscată, retenție urinară, constipație
Gabapentin	p.o.	300-1 200 mg x 3/zi	Tulburări cognitive, sedare, ede- me periferice
Pregabalin	p.o.	50-100 mg x 3/zi	Tulburări cognitive, sedare, ede- me periferice
Duloxetin	p.o.	30-60 mg/zi	Tulburări cognitive, sedare, scă- derea secreției lacrimale, diafo- reză, greață, diaree, constipație
<b>De linia a doua</b>			
Carbamazepină	p.o.	200-400 mg la 6-8 ore	Tulburări cognitive, amețeli, leu- copenia, disfuncție hepatică
Fenitoină	p.o.	200-400 mg seara la cul- care	Tulburări cognitive, amețeli, disfuncție hepatică
Venlafaxină	p.o.	37,5-150 mg/zi	Astenie, transpirații, greață, constipație, anorexie, vărsă- turi, somnolență, gură uscată, amețeli, stare de nervozita- te, anxietate, tremor, vedere încețoșată, ejaculare/orgasm anormal, impotență
Tramadol	p.o.	50 mg x 4/zi	Tulburări cognitive, tulburări GI
<b>De linia a treia</b>			
Mexiletin	p.o.	200-300 mg x 3/zi	Aritmii
<b>Alți agenți</b>			
EMLA cremă	Cutanat	De 4 ori pe zi	Eritem local
2,5% lido- caină			
2,5% prilo- caină			
Capsaicină cremă 0,025%-0,075%	Cutanat	De 4 ori pe zi	Senzație dureroasă de arsu- ră cutanată

Sursă Modificat după Amato AA, Russell J: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.



- Fizioterapia și ergoterapia sunt importante. Îngrijirea corectă a zonelor denervate previne ulcerațiile pielii, care pot determina întârzierea vindecării plăgii, resorbție tisulară, artropatie și, în final, amputație.

### Polineuropatii specifice

**PDIA și SGB:** polineuropatii motorii/senzitive ascendente, de obicei demielinizante, însoțite de areflexie, paralizie motorie și proteine totale crescute în LCR fără pleiocitoză. Aproximativ 2/3 dintre cazuri sunt precedate de infecție respiratorie sau gastrointestinală acută. Nivelul maxim al slăbiciunii se atinge de obicei în 2 săptămâni; demielinizarea este evidentă la EMG. Majoritatea pacienților sunt spitalizați, o treime necesitând asistență respiratorie. În urma tratamentului suportiv, 85% dintre pacienți se recuperează complet sau aproape complet. Variantele SGB includ: sindromul Fischer (oftalmopareză, diplegie facială, ataxie, areflexie; este asociat cu prezența de anticorpi antigangliozid GQ1b) și neuropatia axonală motorie acută (cu evoluție mai severă față de SGB demielinizant; în unele cazuri, sunt prezenți anticorpi anti-GM<sub>1</sub>).

- Ig i.v. (2 g/kg corp, divizate pentru 5 zile) sau plasmafereză (40-59 mL/kg corp zilnic, pentru 5 zile) reduc semnificativ durata bolii.
- Corticosteroizii sunt ineficienți.

**Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC):** este o polineuropatie lent progresivă sau recidivantă, caracterizată prin hiporeflexie difuză sau areflexie, slăbiciune musculară difuză, proteinorahie fără pleiocitoză și demielinizare evidentă la EMG.

- Tratamentul este inițiat când progresia este rapidă sau mersul este compromis.
- Ig i.v. reprezintă, de obicei, tratamentul inițial; cei mai mulți pacienți necesită repetarea periodică a tratamentului, la interval de 4-6 săptămâni.
- Alte opțiuni de tratament de primă linie includ plasmafereza sau corticosteroizii.
- Medicamentele imunosupresive (azatioprină, metotrexat, ciclosporină, ciclofosfamidă) se administrează în cazurile refractare.

**Neuropatia diabetică:** este o neuropatie distală simetrică, senzitivo-motorie, axonală. De obicei, se asociază demielinizare cu degenerescență axonală. Alte variante sunt: paralizie izolată de nerv cranian șase sau trei, neuropatie motorie proximală asimetrică la nivelul membrelor inferioare, neuropatia trunchiului, neuropatie vegetativă și creșterea frecvenței neuropatiei prin compresie (vezi în continuare).

**Mononeuropatia multifocală (MM):** implică afectarea mai multor nervi periferici. Când cauza este o afecțiune inflamatorie, se utilizează termenul de *mononevrită multiplă*. Atât vasculitele sistemice (67%), cât și cele nesistemice (35%) pot fi prezente în MM. Se recomandă tratamentul imunosupresiv al afecțiunii subiacente (de obicei, cu corticosteroizi și ciclofosfamidă). Înainte de inițierea tratamentului, este necesară o biopsie tisulară; rezultatul pozitiv al acesteia justifică necesitatea tratamentului pe termen lung cu imunosupresive, iar confirmarea patologică este dificilă după ce tratamentul a fost inițiat.

## ■ MONONEUROPATII

### Manifestări clinice

Cauzele mononeuropatiilor sunt: traumatismele, compresiile și strivirile. Simptomele senzitive și motorii se manifestă în aria de distribuție a unui singur nerv – cel mai frecvent nervul ulnar sau median, la braț, sau nervul peronier la picior. Factorii intrinseci care favorizează compresia sunt: artrita, retenția

TABELUL 205-3 MONONEUROPATII

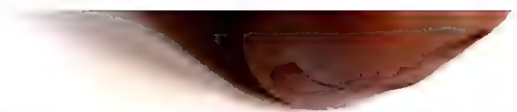
Simptome	Activități precipitante	Examinare	Electrodiagnostic	Diagnostic diferențial	Tratament
Sindromul de tunel carpian	Parestezii și durere la nivelul degetelor	Somnul sau mișcări repetitive ale mâinii  Deficit senzorial la nivelul policelui, al degetelor doi și trei  Slăbiciune a mușchilor eminentei tenare; incapacitatea de a face un cerc cu policele și indexul  Semnul Tinel, manevra Phalen	Încetinirea conducerii motorii și senzitive la nivelul tunelului carpian	Radiculopatie C6	Atelă  Tratament chirurgical definitiv
Blocarea nervului ulnar la nivelul cotului (UNE)	Parestezii la nivelul mâinii în zona inervată de nervul ulnar	Flexia cotului în timpul somnului; cot sprijinit de birou  Deficit senzorial la nivelul degetului V și jumătatea ulnară a inelarului  Slăbiciune a mușchilor interosoși și a adductorului policelui; mână "în gheară"	Încetinire focală a vitezei de conducere nervoasă la nivelul cotului	Sindromul de apertură toracică Radiculopatie C8-T1	Cotieră  Evitarea traumatismelor  Intervenție chirurgicală dacă tratamentul conservator nu dă rezultate
Blocarea nervului ulnar la nivelul articulației pumnului	Parestezii sau slăbiciune la nivelul mâinii; în zona inervată de nervul ulnar	Activități manuale neobișnuite (utilizarea uneltelor, ghidonul bicicletei)  Similar UNE, dar examinarea senzorială cruță dorsul mâinii și alege mușchii afectați	Prelungirea latenței distal motorii la nivelul mâinii	UNE	Evitarea activităților precipitante

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 205-3 MONONEUROPATII (CONTINUARE)

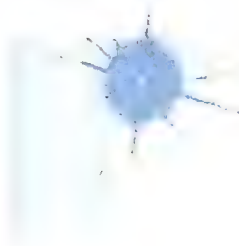
	Simptome	Activități precipitante	Examinare	Electrodiagnostic	Diagnostic diferențial	Tratament
Neuropatia radială la nivelul șanțului radial al humerusului	Mâna balantă	„Paralizia de sâmbătă seară” - când, după consum excesiv de alcool, pacientul adoarme cu brațul sprijinit pe spătarul unui scaun	Mâna balantă cu cruțarea extensiei cotului (mușchiul triceps); paralizie a extensorilor degetelor și ai policelui; deficit senzorial în regiunea radială a pumnului	Timpuriu: blocarea conducerii la nivelul șanțului radial al humerusului Tardiv: denervarea mușchilor radiali; reducerea SNAP radial	Leziuni ale măduvei posterioare; de asemenea, slăbiciune la nivelul mușchiului deltoid Nerv interosos posterior (PIN); paralizie izolată a degetelor  Radiculopatie C7	Atelă  Recuperare spontană dacă nu se stopează leziunea
Sindromul aperturii toracice	Parestezii în zona mediană a brațului, antebrăț, mână și degete	Ridicarea de obiecte grele cu mâna	Tulburările senzoriale sunt asemănătoare neuropatiei ulnare, iar deficitul motor asemănător neuropatiei de nerv median	Răspuns senzitiv ulnar absent și răspuns motor median scăzut	UNE	Tratament chirurgical dacă leziunea este corectabilă
Neuropatia de nerv femural	Deformarea genunchiului, amorțeli sau furnicături la nivelul coapsei/piciorului, zona medială	Histerectomie abdominală; poziție de litotomie; hematom, diabet zaharat	Atrofie și slăbiciune a cvadricepsului; absența reflexului rotulian; tulburări senzoriale la nivelul zonei mediane a coapsei și piciorului	EMG cvadricepsului, iliopsoasului, mușchilor paraspinali, mușchilor adductori	Radiculopatie L2-L4 Plexopatie lombară	Fizioterapie pentru întărirea mușchiului cvadriceps și mobilizarea articulației șoldului Tratament chirurgical dacă este necesar Tratament conservator
Neuropatie de obturator	Slăbiciune la nivelul piciorului, parestezii la nivelul coapsei	Întindere în timpul intervenției chirurgicale pe șold; fractură de pelvis; naștere	Slăbiciune a adductorilor șoldului; deficit senzorial la nivelul coapsei mediale	EMG – denervare limitată la adductorii șoldului cu conservarea mușchiului cvadriceps	Radiculopatie L3-L4 Plexopatie lombară	Tratament chirurgical dacă este necesar



Meralgie parestică	Durere sau parestezii la nivelul zonei antero-laterale a coapsei	Poziție bipedă sau mers prelungit Câștig recent în greutate	Tulburări senzoriale „în buzunar de pantalon”	Uneori încetinirea răspunsului senzorial poate fi demonstrată la nivelul ligamentului inghinal	Radiculopatie L2	De obicei, se rezolvă spontan
Compresia nervului peronier la nivelul capului fibulei	Picior balant	De obicei, un episod compresiv acut identificabil; scădere în greutate	Slăbiciune la dorsiflexia, eversia piciorului Deficit senzorial la nivelul zonei anterolaterale a membrului inferior și al dorsului piciorului	Încetinire focală a conducerii nervoase la nivelul capului fibular Denervare în mușchii tibiali anteriori și lungul peronier	Radiculopatie L5	Orteză de picior; se elimină sursa externă de compresie
Neuropatie de sciatic	Picior balant și parestezii la nivelul piciorului	După o injecție; fractură/luxație de șold; presiune prelungită la nivelul șoldului (pacient comatos)	Slăbiciune a gambelor, a dorsiflexiei piciorului; tulburări senzoriale la nivelul zonei de distribuție a nervilor tibial și peronier	NCS – amplitudine anormală surală, peronieră și tibială EMG – denervare în distribuția nervului sciatic, cruțând mușchii gluteali și paraspinali	Radiculopatie L5-S1 Neuropatie peronieră comună (injură parțială a nervului sciatic) Plexopatie LS	Tratament conservator pentru injuria parțială de nerv sciatic Orteză și fizioterapie Explorare chirurgicală dacă este necesar
Sindromul de tunel tarsian	Durere și parestezii la nivelul plantei, dar nu și al călcâiului	La sfârșitul zilei, după poziție bipedă sau mers prelungit; în cursul nopții	Tulburări senzoriale la nivelul tălpii Semnul Tinel în tunelul tarsian	Reducerea amplitudinii la nivelul componentelor motorii sau senzitive ale nervilor medial și plantar	Polineuropatie, deformarea piciorului, circulație sangvină deficitară	Tratament chirurgical, dacă nu se identifică nicio cauză externă



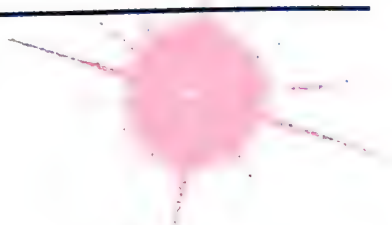
de fluide (sarcina), amiloidoza, tumorile și diabetul zaharat. Caracteristicile clinice care favorizează tratamentul conservator al neuropatiei de nerv median la nivelul articulației mâinii (sindromul de tunel carpian) sau neuropatia ulnară la nivelul cotului sunt: debut brusc, absența deficitului motor, manifestări senzoriale puține sau absente (durerea sau paresteziile pot fi prezente) și absența dovezilor de degenerescență axonală la EMG. Decompresia chirurgicală se ia în considerație în cazul mononeuropatiei cronice care nu răspunde la tratament conservator, dacă locul compresiei este bine stabilit. Cele mai frecvente mononeuropatii sunt listate în **Tabelul 205-3**.



Pentru mai multe informații, vezi Amato A. A., Barohn R. J.: *Peripheral Neuropathy*, cap. 384, p. 3448; și Hauser S. L., Amato A. A.: *Guillain-Barré Syndrome and Other Immune-Mediated Neuropathies*, cap. 385, p. 3473, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 206

### Miastenia gravis (MG)



Miastenia gravis (MG) este o afecțiune neuromusculară autoimună caracterizată prin slăbiciune și fatigabilitate a musculaturii scheletice, cauzată de autoanticorpii direcționați împotriva receptorilor acetilcolinei (AChR) de la nivelul joncțiunilor neuromusculare (NMJ).

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Poate afecta indivizi din orice grupă de vârstă. Simptomele pot fluctua de-a lungul zilei și sunt provocate de efortul fizic. Distribuția slăbiciunii musculare este caracteristică: mușchii cranieni (ai pleoapelor, extraoculari, hipotonia mușchilor feței, vorbire cu timbru nazal sau neclară, disfagie); în 85% dintre cazuri, sunt afectați mușchii membrelor (adeseori, proximal și asimetric). Se poate limita doar la mușchii extraoculari. Complicațiile MG sunt: pneumonia de aspirație (slăbiciunea mușchilor bulbari), insuficiență respiratorie (slăbiciunea mușchilor pereților toracici), exacerbarea miasteniei din cauza administrării de medicamente care blochează joncțiunea neuromusculară (chinolone, macrolide, aminoglicozide, procainamidă, propranolol, relaxante musculare nedepolarizante).

#### ■ FIZIOPATOLOGIE

Anticorpii anti-AChR reduc numărul de AChR disponibili la nivelul NMJ. Cutele postsinaptice sunt turtite sau „simplificate”, determinând eficiența scăzută a transmisiei neuromusculare. În timpul contracției musculare, scăderea cantității de AChR eliberată per impuls nervos („scurgere presinaptică”, un aspect normal), asociată cu scăderea AChR postsinaptici specific bolii, determină fatigabilitatea patologică. Se pot asocia și alte afecțiuni autoimune: tiroidita Hashimoto, boala Graves, artrita reumatoidă, lupusul sistemic eritematos.

#### ■ DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

*Sindromul Lambert-Eaton* (autoanticorpi cu acțiune pe canalele de calciu, la nivelul terminațiilor nervoase motorii) – eliberare scăzută de ACh; se poate asocia cu un neoplasm.

*Neurastenia* – slăbiciune/fatigabilitate în absența unei afecțiuni organice subiacente.

*Miastenia indusă medicamentos* – penicilamina poate determina MG; se vindecă după o perioadă de câteva săptămâni sau luni de la oprirea administrării medicamentului.

*Botulism* – toxina botulinică inhibă eliberarea presinaptică a ACh; cea mai comună formă este transmisă prin alimente.

*Diplopia determinată de o leziune de masă intracraniană* prin comprimarea nervilor mușchilor extraoculari sau leziuni ale trunchiului cerebral care afectează nucleii nervilor cranieni.

*Hipertiroidism*

*Oftalmoplegia externă progresivă* – apare în afecțiuni mitocondriale rare, care pot fi detectate prin biopsie musculară.

## ■ EXAMENE DE LABORATOR

- Anticorpii AChR – nivelul acestora nu se corelează cu gravitatea bolii; sunt decelabili la 85% dintre pacienții miastenici, dar numai la aproximativ 50% dintre pacienții care prezintă slăbiciunea mușchilor oculari. Prezența anticorpilor anti-AChR duce clar la un diagnostic de MG. Anticorpii antikinază specific musculară (MuSK) sunt prezenți la 40% dintre pacienții fără anticorpi anti-AChR cu MG generalizată.
- Testul cu tensilon (edrophonium) – o anticolinesterază cu durată scurtă de acțiune – se urmărește îmbunătățirea rapidă și tranzitorie a puterii musculare, pot apărea rezultate fals-pozitive (răspuns placebo, boală de neuron motor) și fals-negative. Dacă în timpul testului apare bradicardia, se administrează atropină i.v.
- EMG – stimularea nervoasă repetitivă de frecvență joasă determină reducerea amplitudinii (> 10-15%) răspunsului motor evocat.
- CT/RMN toracică – pentru identificarea timomului.
- Examine de laborator pentru funcția tiroidiană și alte studii (de exemplu, ANA) pentru bolile autoimune asociate.
- Este utilă și evaluarea funcției respiratorii de bază.

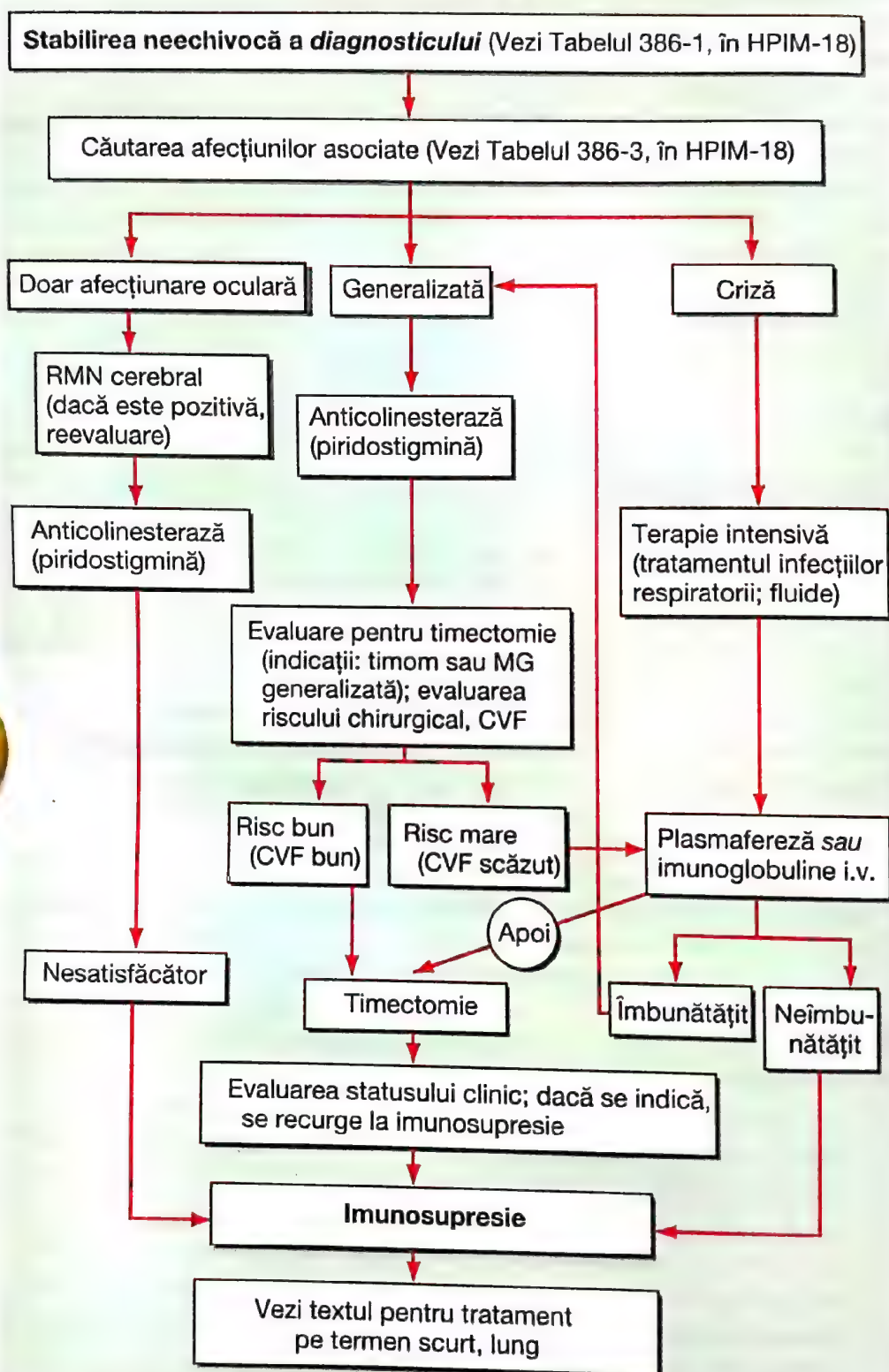
## TRATAMENT

### Miastenia Gravis (Vezi Fig. 206-1)

- Piridostigmina (Mestinon) este un medicament anticolinesterazic, a cărui doză trebuie ajustată conform activității desfășurate de pacienți (mestecat, înghițit, putere în timpul efortului); doza inițială este de 30-60 mg x 3-4/zi; tabletele de piridostigmină cu durată lungă de acțiune pot ajuta pacientul să treacă peste noapte, dar nu trebuie folosite ca medicație de zi din cauza absorbției lor variabile. Efectele secundare muscarinice (diaree, crampe abdominale, salivă, greață) pot fi blocate cu atropină, difenoxilat sau loperamid dacă este necesar.
- Plasmafereza și administrarea i.v. de imunoglobuline (Ig i.v. ; 400 mg/kg corp pe zi, pentru 5 zile) determină o ameliorare rapidă, dar temporară în cazul pacienților grav bolnavi; se utilizează pentru îmbunătățirea clinică înainte de o intervenție chirurgicală sau în timpul crizei miastenice (vezi în continuare).
- Timectomia oferă posibilitatea unei remisiuni pe termen lung la pacienții adulți (aproximativ 85% dintre pacienți prezintă ameliorare; dintre aceștia, circa 35% pot ajunge la o remisiune fără medicamente); ameliorarea este de obicei întârziată de la câteva luni la ani de zile; dacă timectomia



## TRATAMENTUL MG



**FIGURA 206-1** Algoritm de tratament al miasteniei gravis. CVF, capacitate vitală forțată.

trebuie recomandată ca o regulă la copii, la pacienții cu slăbiciune limitată la mușchii oculari sau la cei cu vârsta > 55 de ani, este încă o problemă de dezbătut.

- Corticoizii reprezintă principalul tratament imunosupresiv; se începe cu o doză joasă de prednison (5-15 mg/zi), se crește cu 5 mg/zi la interval de 2-3 zile până se observă o îmbunătățire clinică marcantă sau este atinsă doza de 50-60 mg/zi. Această doză crescută este menținută pentru 1-3 luni, apoi se scade la două zile. Medicamentele imunosupresive (miconazol, mofetil, azatioprină, ciclosporină, tacrolimus, ciclofosfamidă) permit scăderea dozei de prednison necesară pe termen lung pentru controlul simptomelor.
- Criza miastenică este definită ca o exacerbare a slăbiciunii, de obicei cu insuficiență respiratorie, suficientă încât să pună viața în pericol; tratamentul administrat cu promptitudine într-o secție de terapie intensivă de către medici experimentați este esențial, ca și plasmafereza și Ig i.v., pentru a grăbi recuperarea.
- Anumite medicamente pot exacerba MG, determinând criza miastenică, și de aceea trebuie evitate (Tabel 206-1).

**TABELUL 206-1 MEDICAMENTE CARE INTERACȚIONEAZĂ CU MIASTENIA GREVIS (MG)**

**Medicamente care pot exacerba MG**

**Antibiotice**

Aminoglicozide: de exemplu, streptomycină, tobramicină, kanamicină

Chinalone: de exemplu, ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, gatifloxacina

Macrolide: de exemplu, eritromicină, azitromicină

**Relaxante musculare nedepolarizante pentru chirurgie**

D-tubocurarină (curara), pancuronium, vecuronium, atracurium

**Agenți beta-blocanți**

Propranolol, atenolol, metoprolol

**Anestezice locale și medicamente înrudite**

Procaină, lidocaină în doză mare

Procainamidă (pentru aritmii)

**Toxina botulinică**

Toxina botulinică exacerbează slăbiciunea

**Derivați de chinină**

Chinină, chinidină, clorochinină, meflochină (Lariam)

**Magneziu**

Scade eliberarea de ACh

**Penicilamina**

Poate cauza MG

**Medicamente cu interacțiuni importante în MG**

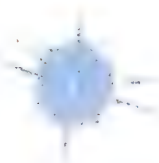
**Ciclosporina**

Gamă largă de interacțiuni medicamentoase, care pot crește sau scădea nivelul de ciclosporină

**Azatioprină**

Se evită asocierea cu alupurinol deoarece poate determina mielosupresie





Pentru mai multe informații, vezi Drachman D.B.: *Myasthenia Gravis and Other Diseases of the Neuromuscular Junction*, cap. 386, pag. 4380, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 207

### Afecțiuni musculare

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Afecțiuni musculare

Afecțiunile musculare (miopatiile) pot fi intermitente sau persistente și de obicei se manifestă prin slăbiciune musculară proximală, simetrică, cu păstrarea reflexelor și a sensibilității. Pierderea asociată a sensibilității sugerează mai degrabă o afectare a nervilor periferici sau a sistemului nervos central decât o miopatie; uneori, bolile care afectează celulele coarnelor anterioare, jonctiunea neuromusculară sau nervii periferici pot mima o miopatie. Orice afecțiune care produce slăbiciune musculară poate fi însoțită de *fatigabilitate*, referindu-se la incapacitate de a menține sau susține o forță; trebuie deosebită de astenie, un tip de fatigabilitate cauzată de o oboseală excesivă sau lipsă de energie. Oboseala fără manifestări clinice și de laborator anormale nu indică aproape niciodată o miopatie adevărată.

De obicei, afecțiunile musculare nu sunt însoțite de durere, cu toate acestea, poate apărea *mialgia* (durere musculară). Mialgiile trebuie deosebite de crampele musculare (contractii musculare dureroase involuntare, de obicei cauzate de afecțiuni neurogene). *Contractura musculară*, cauzată de incapacitatea de relaxare după o contracție musculară activă, se asociază cu insuficiența de energie din bolile glicolitice. *Miotonia* este o stare de contracție musculară prelungită urmată de relaxare musculară lentă.

Pentru a evalua o miopatie, există un număr limitat de teste. CK este enzima musculară preferată al cărei nivel se măsoară în evaluarea miopatiilor. Studiile de electrodiagnostic (studii de conducere nervoasă și electromiografia, NCS-EMG) sunt de obicei necesare pentru a deosebi miopatiile de neuropatii și afecțiunile jonctiunii neuromusculare. În Fig. 207-1 și 207-2 este prezentată o abordare a slăbiciunii musculare.

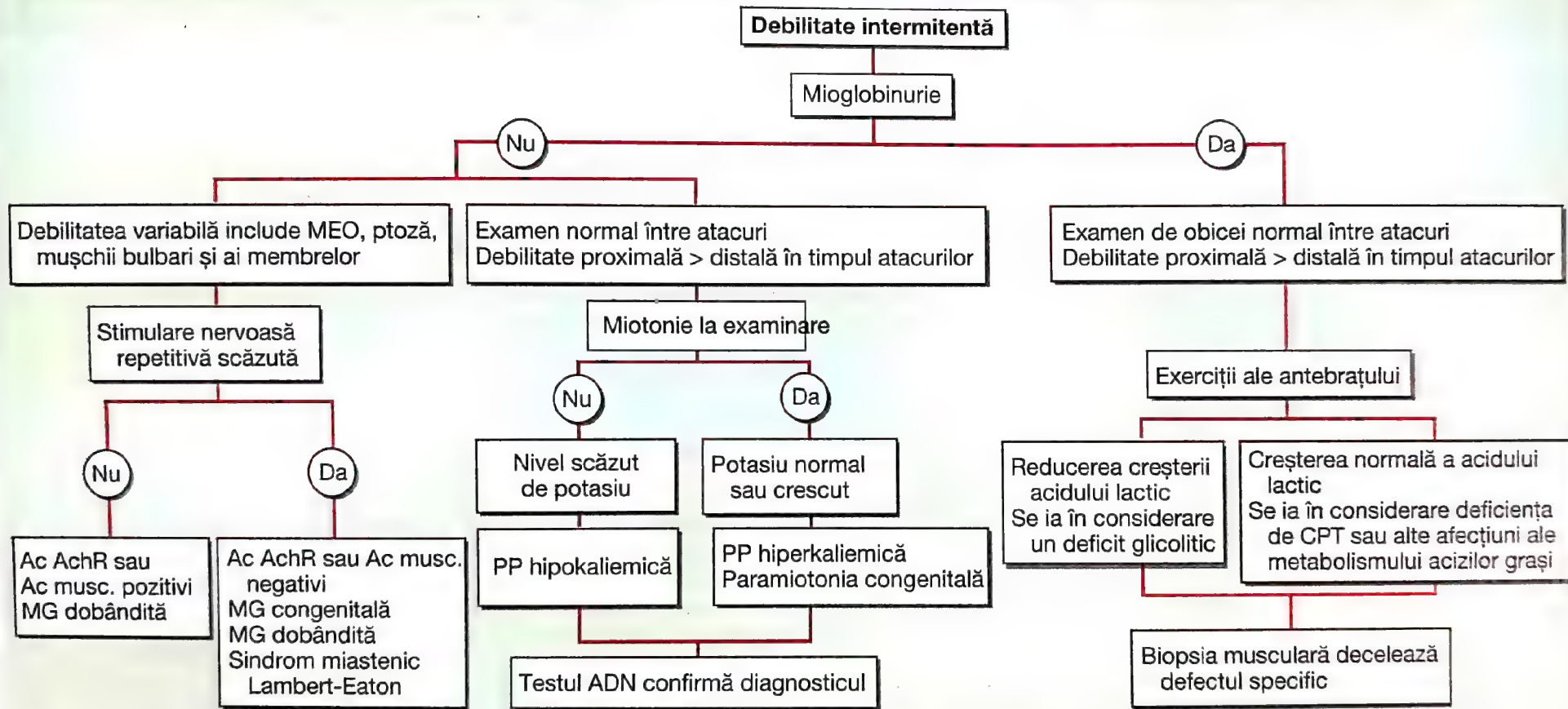
#### DISTROFIILE MUSCULARE

Distrofia musculară se referă la un grup de boli ereditare progresive degenerative ale mușchilor, fiecare dintre ele având caracteristici unice.

#### ■ DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE

Distrofia musculară Duchenne este o tulburare recesivă X-linkată cauzată de o mutație a genei responsabile de producerea distrofinei; afectează aproape întotdeauna persoanele de sex masculin; slăbiciunea progresivă a centurii musculare a șoldurilor și a umerilor apare în jurul vârstei de 5 ani; la vârsta de 12 ani, majoritatea pacienților sunt imobilizați. Supraviețuirea după vârsta de 25 de ani este rară. Problemele asociate includ contracturi tendinoase și musculare,

## EVALUAREA DE LABORATOR A DEBILITĂȚII MUSCULARE INTERMITENTE



**FIGURA 207-1** Evaluarea diagnostică a debilității musculare intermitente. Ac AchR, anticorpi împotriva receptorului acetilcolinei; Ac musc, anticorpi antifibră musculară; CPT, carnitin-palmitil-transferază; MEO, mușchi extraoculari; MG, miastenia gravis; PP, paralizie periodică.



# EVALUAREA DIAGNOSTICĂ A DEBILITĂȚII PERSISTENTE

Debitate persistentă

Pattern-uri de debilitate la examenul neurologic

**Proximal > distal**  
PM; DM; distrofie musculară; miopatii mitocondriale și metabolice; miopatii toxice sau endocrine

**Ptoză, MEO**  
DMOF; miopatie mitocondrială; miopatie miotubulară

**Debitate mușchilor faciali și scapulari (DFSH)**

**Miotonie facială, distală, a cvadricepsului; eminența tenară**  
Distrofia musculară miotonică

**Proximală și distală, și cvadriceps**  
MCI

**Distală**  
Miopatie distală

**Slăbiciunea mușchilor gâtului („cap căzut“)**  
MG; PM; SLA; hiperparatiroidism

EMG miopatic confirmă boala musculară și exclude SLA  
Stimularea nervoasă respectivă indică MG  
Nivel crescut al CK susține miopatia

Poate fi necesară testarea ADN pentru diferențierea suplimentară a miopatiilor ereditare

Biopsia musculară este utilă pentru diagnosticul diferențial

**FIGURA 207-2** Evaluarea diagnostică a debilității permanente. CK, creatin kinază; DFSH, distrofie musculară facioscapulohumerală; DM, dermatomiozită; DMOF, distrofia musculară oculofaringeală; MCI, miopatia cu corpi de incluziune; MG, miastenia gravis; PM, polimiozită; SLA, scleroză laterală amiotrofică.

cifoscolioză progresivă, afectarea funcției pulmonare, cardiomiopatie și deteriorarea funcțiilor intelectuale. La palpare, se decelează hipertrofie musculară. Distrofia Becker este o formă mai puțin severă, cu o evoluție mai lentă și debut mai tardiv (5-15 ani), dar cu caracteristici clinice, de laborator și genetice similare.

*Examenle de laborator* evidențiază niveluri extrem de crescute (20-100 x normal) ale CK serice, model miopatic la testarea EMG și biopsie musculară caracteristică (grupuri de fibre musculare necrozate cu regenerare, fagocitoză și înlocuirea cu grăsime a fibrelor musculare). Diagnosticul se bazează pe determinarea deficienței de distrofină în țesutul muscular sau pe analiza mutației în leucocitele din sângele periferic. Prin testare, se pot depista purtătorii și se poate face diagnostic prenatal.

#### **TRATAMENT** Distrofia musculară Duchenne

- Tratamentul constă în administrarea de corticosteroizi [prednison (0,75 mg/kg corp/zi)], care încetinesc evoluția distrofiei mai mult de 3 ani; unii pacienți nu pot tolera acest tratament din cauza creșterii în greutate și a riscului crescut de fracturi.

#### **■ DISTROFIA CENTURILOR MEMBRELOR**

Distrofia centurilor membrelor reprezintă o constelație de boli, cu slăbiciune musculară proximală implicând centura pelviană și cea scapulară. Vârsta de debut, rata progresiei bolii, severitatea manifestărilor, modelul eredității (autozomal dominant sau autozomal recesiv) și complicațiile asociate (de exemplu, cardiace, respiratorii) variază în funcție de subtipul specific de boală.

#### **■ DISTROFIA MIOTONICĂ**

Tipul I este o boală autozomal dominantă cu anticipare genetică. În mod tipic, debilitatea devine evidentă în a doua și în a treia decadă de viață, implicând inițial mușchii feței, ai gâtului și ai extremităților distale; pacienții au o înfățișare tipică („față lunguiată”), caracterizată prin ptoză, slăbiciunea mușchiului temporal, buză inferioară căzută și lăsarea maxilarului. Miotonia se manifestă prin incapacitatea specifică de a relaxa rapid mușchii după un efort puternic (de exemplu, după o strângere de mână), de obicei în jurul vârstei de 5 ani, ca și prin susținerea contracției musculare după percuție (de exemplu, a limbii sau a eminentei tenare).

Alte caracteristici asociate cu distrofia miotonică includ: alopecie frontală, cataractă subcapsulară, posterioară, atrofie a gonadelor, tulburări cardiace și respiratorii, anomalii endocrine, intelect afectat și hipersomnie. Tulburările cardiace, incluzând blocul cardiac complet, pot pune în pericol viața pacientului. Funcția respiratorie trebuie atent urmărită, deoarece hipoxia cronică poate produce cord pulmonar.

*Investigațiile de laborator* arată niveluri ale CK serice normale sau ușor crescute, caracteristici miopatice și de miotonie la EMG și model tipic de leziune a fibrelor musculare la biopsie, incluzând atrofie care interesează selectiv fibrele tip I în 50% dintre cazuri. Pacienții cu distrofie miotonică tip I prezintă o regiune instabilă a ADN-ului cu creșterea numărului de secvențe trinucleotidice CTG pe cromozomul 19q 13.3 la nivelul genei proteinkinazei. Este posibilă testarea genetică pentru detectarea timpurie și pentru diagnosticul prenatal.



**TRATAMENT****Distrofia miotonică**

- Fenitoina sau mexiletina ameliorează miotonia, deși pacienții sunt rareori deranjați de acest simptom.
- În cazul sincopei sau al blocului cardiac, se ia în considerare inserția unui pacemaker.
- Corecția ortopedică a gleznei este folosită pentru prevenirea piciorului balant, stabilizarea gleznei și prevenirea căderilor.
- Somnolența excesivă diurnă cu sau fără apnee în somn este destul de frecventă; studiile de somn, suportul respirator neinvaziv (BiPAP) și tratamentul cu modafinil pot fi eficiente.

**■ DISTROFIA FACIOSCAPULOHUMERALĂ (DFSH)**

Distrofia FSH este o afecțiune cu transmitere autozomal dominantă, cu evoluție lentă, debutul având loc în copilărie sau la adultul tânăr. Slăbiciunea implică mușchii faciali (de obicei, manifestarea inițială), ai centurii scapulare și mușchii proximali ai brațului, determinând atrofia mușchilor biceps, triceps și basculare scapulară. Slăbiciunea mușchilor faciali produce incapacitatea de a zâmbi, a fluiera și de a închide complet ochii, cu pierderea expresivității faciale. Piciorul balant și slăbiciunea la acest nivel favorizează căderea și dificultăți progresive la deplasare.

*Investigațiile de laborator* evidențiază nivel normal sau ușor crescut al CK și model miopatic la EMG și biopsie musculară. Pacienții prezintă deleții la nivelul cromozomului 4q35. Testarea genetică permite detectarea purtătorilor și diagnosticul prenatal.

**TRATAMENT****Distrofia facioscapulohumerală**

- Corecția ortopedică a gleznei este utilă pentru piciorului balant.
- Procedurile de stabilizare scapulară ameliorează bascularea scapulară, dar nu ameliorează funcția.

**■ DISTROFIA OCULOFARINGIANĂ**

Distrofia musculară oculofaringiană se caracterizează prin debut în decada a patra, până la a șasea de viață, cu ptoză palpebrală, limitarea mișcărilor extraoculare, paralizie facială și cricofaringiană; reprezintă una dintre tulburările distincte caracterizate prin oftalmoplegie externă progresivă. Disfagia poate pune în pericol viața pacientului. Majoritatea pacienților au origine franco-canadiană sau americano-hispanică. Mutația apare la nivelul proteinei de legare poli-ARN.

**MIOPATII INFLAMATORII**

Miopatiile inflamatorii reprezintă cel mai comun grup de afecțiuni musculare dobândite și potențial tratabile. Sunt trei forme majore: polimiozita (PM), dermatomiozita (DM) și miozita cu corpi de incluziune (MCI). Slăbiciunea musculară este de obicei progresivă și simetrică; mușchii oculari sunt cruțați, dar slăbiciunea mușchilor faringieni (disfagia) și a mușchilor gâtului este frecventă. În stadiile avansate, pot fi afectați și mușchii respiratori. Miozita cu corpi de incluziune se caracterizează prin implicarea timpurie a cvadricepsului

**TABELUL 207-1 CARACTERISTICILE MIOPATIILOR INFLAMATORII**

Caracteristică	Polimiozită	Dermatomiozită	Miozita cu corpi de incluziune
Vârsta la debut	> 18 ani	În copilărie și în perioada de adult	> 50 ani
Antecedente familiale	Nu	Nu	Da, în unele cazuri
Manifestări extra-musculare	Da	Da	Da
<b>Afecțiuni asociate</b>			
Boli de țesut conjunctiv	Da <sup>a</sup>	Sclerodermia și boli mixte de țesut conjunctiv (sindroame suprapuse)	Da, în aproximativ 20% dintre cazuri <sup>a</sup>
Boli sistemice autoimune <sup>b</sup>	Frecvent	Rareori	Rareori
Neoplasme	Nu	Da, în aproximativ 15% dintre cazuri	Nu
Infecții virale	Da <sup>c</sup>	Nedemonstrat	Da <sup>c</sup>
Medicamente <sup>d</sup>	Da	Da, rareori	Nu
Infecții bacteriene și parazitare <sup>e</sup>	Da	Nu	Nu

<sup>a</sup> Lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, sindrom Sjögren, scleroză sistemică, boli mixte de țesut conjunctiv.

<sup>b</sup> Boala Crohn, vasculite, sarcoidoză, ciroză biliară primitivă, boala celiacă a adultului, boala cronică grefă-contra-gazdă, lupus discoidal, spondilita anchilopoietică, sindromul Behçet, miastenia gravis, acneea fulminantă, dermatita herpetiformă, boala Hashimoto, boli granulomatoase, agamaglobulinemia, gamopatii monoclonale, sindromul hipereozinofilic, boala Lyme, boala Kawasaki, trombocitopenia autoimună, purpura hipergamaglobulinemică, deficiența ereditară de complement, deficiența de IgA.

<sup>c</sup> HIV și HTLV-1 (virusul limfotrop uman tip I al celulelor T).

<sup>d</sup> Medicamentele includ: penicilamină (dermatomiozită și polimiozită), zidovudină (polimiozită) și triptofan contaminat (tulburare asemănătoare dermatomiozitei). Alte medicamente miotoxice pot cauza miopatie, dar nu inflamatorie (vezi textul pentru detalii).

<sup>e</sup> Miozita parazitară (protozoare, cestode, nematode), tropicală și bacteriană (piomiozita).

(tendință de cădere) și a mușchilor distali; MCI poate avea un pattern asimetric. În PM și DM, progresia se produce în săptămâni sau luni, iar în cazul MCI, evoluția este în mod tipic în ani. În DM, implicarea cutanată se manifestă prin rash heliotrop (colorație violet-albastră) și edem la nivelul pleoapelor superioare, o erupție roșie netedă la nivelul feței și al trunchiului superior sau eritem al articulației degetelor (semnul Gottron). O varietate de cancere se asociază cu DM. Caracteristicile fiecărei afecțiuni sunt redată în **Tabelul 207-1**.



**TRATAMENT Miopatii inflamatorii**

Tratamentul este eficient adesea pentru PM și DM, dar nu și în cazul MCI.

- Pasul 1: corticosteroizi (prednison, 1 mg/kg corp zilnic, pentru 3-4 săptămâni, apoi doza se scade foarte lent).
- Pasul 2: aproximativ 75% dintre pacienți necesită tratament adițional cu un alt medicament imunosupresiv. Sunt utilizate de obicei azatioprina (până la 2,5-3 mg zilnic, divizate în două doze) sau metotrexatul (7,5 mg săptămânal, doză care se crește treptat până la 25 mg săptămânal).
- Pasul 3: imunoglobuline i.v. (2 g/kg corp, divizat pe 2-5 zile).
- Pasul 4: un trial cu unul dintre următoarele medicamente: rituximab, ciclosporină, ciclofosamidă sau tacrolimus.

**TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI ENERGETIC MUSCULAR**

Mușchii scheletici utilizează două surse principale de energie: acizi grași și glucoză. Anomaliile în utilizarea glucozei sau a acizilor grași pot fi asociate cu aspecte clinice distincte, care pot varia de la un sindrom dureros acut, ce poate mima polimiozita, până la debilitate musculară cronică progresivă, simulând distrofia musculară. Diagnosticul definitiv necesită adesea studii biochimico-enzimatice ale probei de biopsie musculară. Cu toate acestea, nivelul enzimelor musculare, EMG și biopsia musculară pot fi anormale și pot sugera o tulburare specifică.

Debilitatea musculară progresivă care apare, de obicei, în a treia sau în a patra decadă de viață poate fi cauzată de forma adultă a *deficitului de maltază acidă (boala Pompe)*. Insuficiența respiratorie este adesea prima manifestare; tratamentul de substituție enzimatică poate fi eficient. Slăbiciunea musculară progresivă cu debut după pubertate este cauzată de *deficiența enzimei de deramificare. Tulburările glicolizei, incluzând deficiența miofosforilazei (boala Mc Ardle)* sau *deficiența de fosfofructochinază*, se manifestă prin intoleranță la efort cu mialgii. Tulburările metabolismului acizilor grași au manifestări clinice asemănătoare. La adulți, cauza cea mai frecventă este *deficiența de carnitin-palmitoiltransferază*, manifestată prin crampe musculare induse de efort și mioglobinurie; forța musculară este normală între atacuri. Abordările dietetice (mese frecvente și cu puține grăsimi și bogate în carbohidrați sau o dietă bogată în trigliceride cu lanț mediu) nu s-au dovedit benefice.

**MIOPATIILE MITOCONDRIALE**

Mai corect numite *citopatii mitocondriale*, deoarece sunt afectate mai multe țesuturi, aceste afecțiuni sunt cauzate de defecte ale ADN-ului mitocondrial. Manifestările chimice variază mult: simptomele musculare includ: slăbiciune, oftalmopareză, durere sau rigiditate, sau pot fi absente; vârsta la debut variază de la perioada de sugar până la adult; manifestările clinice asociate sunt: ataxie, encefalopatie, convulsii, episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral și vărsături recurente. Sunt trei grupe de miopatii mitocondriale: oftalmoplegia externă cronică progresivă (CPEO), sindroame mușchi scheletic-sistem nervos central și sindroame miopatie pure simulând distrofia musculară. Caracteristica prezentă la biopsia musculară constă în prezența de „fibre roșii rugoase”, care sunt fibre musculare cu acumulare de mitocondrii anormale. Genetica acestor afecțiuni arată de obicei un pattern maternal al eredității, deoarece genele mitocondriale sunt derivate aproape exclusiv din ovocit.

**PARALIZIA PERIODICĂ**

*Canalopatiile* sunt un grup de afecțiuni caracterizate prin afectarea excitabilității membranei musculare. Debutul este de obicei în copilărie sau în adolescență. Atacurile apar în mod tipic după odihnă sau somn, adeseori urmând

**TABELUL 207-2 MIOPATII INDUSE DE MEDICAMENTE**

Medicament	Reacție toxică majoră
<b>Medicamente hipolipidemiante</b> Derivați de acid fibric Inhibitori ai reductazel HMG-CoA Niacină (acid nicotinic)	Medicamente din toate cele trei clase de hipolipidemiante pot produce un spectru de manifestări toxice: creșterea asimptomatică a nivelului CK serice, mialgii, durere indusă de efort, rabdomioliză și mioglobinurie.
<b>Corticosteroizi</b>	Tratamentul acut cu doze crescute de corticosteroizi poate cauza miopatie tetraplegică acută. Aceste doze crescute de corticosteroizi sunt adesea combinate cu blocante neuromusculare nedepolarizante, dar debilitatea musculară poate apărea și în cazul neasocierii acestor agenți. Tratamentul cronic cu corticosteroizi produce în special slăbiciune proximală.
<b>Blocante neuromusculare nedepolarizante</b>	Miopatia tetraplegică acută poate apărea cu sau fără administrarea concomitentă de corticosteroizi.
<b>Zidovudină</b>	Miopatie mitocondrială cu fibre roșii rugoase.
<b>Abuz de droguri</b>	Toate medicamentele din această grupă determină degradare musculară extinsă, rabdomioliză și mioglobinurie.
Alcool	
Amfetamine	
Cocaină	
Heroină	
Fenciclidină	
Meperidină	
<b>Miopatie toxică autoimună</b>	
d-Penicilamină	Utilizarea acestui medicament poate cauza polimiozită și miastenia gravis.
<b>Medicamente cationice amfofile</b>	
Amiodaronă	
Clorochină	
Hidroxiclorochină	
<b>Medicamente antimicrotubulare</b>	
Colchicină	Acest medicament produce debilitate musculară proximală nedureroasă, în special în cazul insuficienței renale. Biopsia musculară evidențiază vacuole autofage.



unui efort anterior. Pot fi cauzate de afecțiuni genetice ale canalelor de calciu [paralizia periodică hipokaliemică (hipoKPP)], de sodiu, paralizia periodică hiperkaliemică), de clor sau potasiu.

- Atacurile de hipoKPP se tratează cu clorură de potasiu (de obicei, p.o.); profilaxia cu acetazolamidă (125-1 000 mg pe zi în doze divizate) este de obicei eficientă în hipoKPP tip 1.
- Atacurile de paralizie periodică tireotoxică (de obicei, manifestată la bărbații de origine asiatică) seamănă cu cele din hipoKPP, atacurile se remit prin tratamentul afecțiunii tiroidiene subiacente.

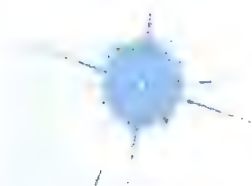
### MIOPATIILE ENDOCRINE ȘI METABOLICE

Anomaliile funcției tiroidiene pot cauza o arie largă de afecțiuni musculare. Hipotiroidismul se asociază cu crampe musculare, dureri și rigiditate, debilitate musculară proximală, manifestându-se la o treime dintre pacienți; faza de relaxare a reflexelor de întindere musculară este caracteristic prelungită, iar nivelul CK serice este adesea crescut (mai mult de 10 ori față de normal).

Hipertiroidismul determină slăbiciune și atrofie a musculaturii proximale; ocazional, sunt implicați mușchii bulbari, respiratori și chiar cei esofagieni, cauzând disfagie, disfonie și aspirație. Se pot asocia și alte afecțiuni: hipoKPP, miastenia gravis și miopatia oculară progresivă asociată cu proptoza (oftalmopatia Gravis). Și alte afecțiuni endocrine (hipofizare, paratiroidiene și suprarenaliene), ca și diabetul zaharat pot produce miopatii. Deficiența de vitamina D sau E reprezintă o cauză adițională de debilitate musculară.

### MIOPATII INDUSE DE MEDICAMENTE

Medicamentele (incluzând corticosteroizii și medicamentele hipolipidemiante) și toxicele (de exemplu, alcoolul) se pot asocia cu apariția miopatiilor (Tabelul 207-2). În majoritatea cazurilor, debilitatea musculară este simetrică și implică musculatura proximală a centurii membrelor. Simptomele comune sunt: slăbiciune musculară, mialgii și crampe. Un nivel crescut al CK serice este adesea un important indicator al toxicității. Frecvent, diagnosticul depinde de ameliorarea semnelor și a simptomelor odată cu îndepărtarea agentului cauzator.



Pentru mai multe informații, vezi Amato A. A., Brown R. H. Jr.: Muscular Dystrophies and Other Muscle Disease, cap. 387, p. 3487; Dalakas M. C.: Polymiositis, Dermatomyositis, and Inclusion Body Myositis, cap. 388, p. 3509, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 208

## Tulburările psihice

Tulburările mintale au o mare prevalență în practica medicală și se pot prezenta fie ca o tulburare primară, fie ca o stare patologică asociată. Prevalența tulburărilor psihice și a abuzului de substanțe în SUA este de aproximativ 30%, însă doar o treime dintre aceste persoane primesc în prezent tratament.

Tulburările afective, de gândire și comportamentale pot fi cauzate de o tulburare psihică primară [DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual*, ediția a 4-a, Asociația Americană de Psihiatrie), axa I – tulburări psihiatrice majore], de o tulburare de personalitate (DSM-IV, axa II) sau de o tulburare metabolică, intoxicație medicamentoasă, leziuni cerebrale focale, boli convulsive sau afecțiuni neurologice degenerative (DSM-IV, axa III). Orice pacient care prezintă simptome psihice nou apărute trebuie evaluat pentru abuz de substanțe psihoactive și/sau o afecțiune medicală sau neurologică. Medicația psihiatrică este discutată în [Capitolul 209](#). *DSM-IV-PC (Primary Care) Manual* oferă un sinopsis al tulburărilor mintale întâlnite frecvent în practica medicală.

## TULBURĂRI PSIHICE MAJORE (AXA I)

## ■ TULBURĂRI AFECTIVE MAJORE

Tulburările afective sunt caracterizate de o alterare în reglarea dispoziției, a comportamentului și a afectului; sunt clasificate în: (1) tulburări depresive; (2) tulburări bipolare (depresie plus episoade maniacale sau hipomaniacale) și (3) depresie asociată cu o afecțiune non-psihică, cu abuzul de alcool sau cu alte substanțe (vezi [Capitolele 211 și 212](#)).

## Depresia majoră

**Trăsături clinice.** Aproximativ 15% din populația generală suferă un episod depresiv major într-un anumit moment al vieții, iar 6-8% dintre pacienții aflați în îngrijire primară îndeplinesc caracteristicile acestei tulburări. Diagnosticul de depresie majoră se pune când cinci (sau mai multe) dintre simptomele următoare au fost prezente pe o perioadă de două săptămâni (și cel puțin unul dintre simptome este #1 sau #2):

1. dispoziție depresivă;
2. scădere marcată a interesului și a plăcerii;
3. modificări ale apetitului și ale greutății;
4. insomnie sau hipersomnie;
5. oboseală sau lipsă de energie;
6. agitație sau inhibiție psihomotorie;
7. sentimentul de lipsă de valoare sau vinovăție excesivă;
8. capacitate scăzută de concentrare sau de a lua decizii;
9. gânduri recurente legate de moarte sau suicid.



Un număr mic de pacienți cu depresie majoră pot prezenta simptome psihotice (halucinații și delir) cu stare de spirit depresivă. Evenimentele negative din viață pot precipita depresia, dar factorii genetici influențează sensibilitatea față de aceste evenimente.

În mod tipic, debutul primului episod depresiv este în perioada de adult tânăr, deși depresia majoră poate apărea la orice vârstă. În absența tratamentului, episoadele se rezolvă spontan, în general în câteva luni până la un an; totuși, un număr considerabil de pacienți prezintă depresie cronică continuă sau răspuns parțial la tratament. Jumătate dintre pacienții care au prezentat un prim episod depresiv vor mai prezenta de-a lungul vieții episoade depressive. Episoadele netratate sau tratate parțial determină un risc pentru problemele afective ulterioare. La același individ, natura episoadelor poate fi similară în timp. Antecedentele familiale de tulburări afective sunt frecvente și tind să predicționeze o evoluție recurentă. De asemenea, depresia majoră poate debuta inițial ca afecțiune bipolară (boală depresivă maniacală).

**Sinuciderea.** Aproximativ 4-5% dintre pacienții cu depresie vor comite suicid, cei mai mulți dintre ei apelând la ajutorul unui medic cu o lună înainte de deces. Medicii trebuie să evalueze întotdeauna riscul de suicid la un pacient cu depresie majoră.

**Depresia asociată cu o afecțiune medicală.** Teoretic, oricare clasă de medicamente include unii agenți care induc sau agravează depresia. Medicamentele antihipertensive, agenții hipocolesterolémianți și antiaritmici pot declanșa simptome depressive. Printre antihipertensive, blocantele beta-adrenergice și, într-o măsură mai mică, blocantele canalelor de calciu determină cel mai frecvent stări depressive. Depresia iatrogenă trebuie luată în considerare și la pacienții tratați cu corticosteroizi, antibiotice, analgezice sistemice, medicamente antiparkinsoniene și anticonvulsivante.

Dintre pacienții cardiaci, 20-30% manifestă o tulburare depresivă. Antidepresivele triciclice (ATC) sunt contraindicate la pacienții cu bloc de ramură, iar trahicardia indusă de ATC constituie o preocupare în plus la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) par să nu inducă modificări ECG sau evenimente cardiace patologice și, de aceea, sunt medicamente de primă linie pentru pacienții cu risc de complicații legate de ATC. Totuși, ISRS pot interfera cu metabolismul hepatic al anticoagulantelor, determinând creșterea nivelului sanguin al acestor medicamente.

La pacienții cu cancer, prevalența depresiei este de 25%, dar la pacienții cu cancer de pancreas sau orofaringe, aceasta este de 40-50%. Cașexia extremă determinată de cancer poate fi interpretată greșit ca depresie. Medicația anti-depresivă administrată la pacienții cu cancer îmbunătățește calitatea vieții, ca și starea de dispoziție.

Diabetul zaharat este o altă afecțiune de luat în considerare; severitatea stării depresiei se corelează cu nivelul hiperglicemiei și cu prezența complicațiilor diabetului. Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO) pot induce hipoglicemie și creștere în greutate, în timp ce ATC pot determina hiperglicemie și creșterea apetitului pentru glucide. ISRS, la fel ca IMAO, pot determina o reducere a glicemiei à jeun, dar sunt mai ușor de utilizat; ISRS determină o complianță mai bună la dietă și medicație.

De asemenea, depresia poate apărea în hipotiroidism sau hipertiroidism, afecțiuni neurologice, la pacienții HIV-pozitivi și la cei cu hepatită C cronică (tratamentul cu interferon agravează depresia). Unele afecțiuni cronice de

etiologie incertă, cum sunt sindromul de oboseală cronică și fibromialgia, se asociază puternic cu depresia.

## TRATAMENT

### Depresia majoră

- Pacienții cu idei suicidare trebuie tratați de un medic psihiatru și trebuie internați în spital.
- Cei mai mulți pacienți cu depresie majoră unipolară necomplicată (o depresie majoră care nu face parte dintr-o tulburare afectivă ciclică, cum ar fi tulburarea bipolară) pot fi tratați eficient de medicul de familie.
- Intervenția energetică și tratamentul eficient par să reducă riscul unor viitoare recăderi.
- Pacienții care nu răspund complet la tratamentul standard trebuie consultați de un medic psihiatru.
- Medicamentele antidepressive reprezintă baza tratamentului, deși asocierea cu psihoterapia îmbunătățește evoluția. Simptomele se ameliorează după 6-8 săptămâni de tratament cu doză terapeutică la 60-70% dintre pacienți.
- În Fig. 208-1 este redat un ghid al tratamentului medical pentru depresie.
- După obținerea remisiunii, tratamentul cu medicamente antidepressive trebuie continuat 6-9 luni. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție după terminarea tratamentului deoarece recăderile sunt frecvente.
- La pacienții care prezintă două sau mai multe episoade de depresie, trebuie avută în vedere menținerea tratamentului pe perioadă nedefinită.
- Terapia electroconvulsivantă este rezervată în general pentru depresia rezistentă la tratamentul medicamentos sau în cazul în care medicamentele antidepressive sunt contraindicate.
- Stimularea magnetică transcraniană (SMT) este recomandată pentru depresia rezistentă la tratamentul medicamentos.
- Stimularea nervului vag (SNV) a fost aprobată pentru tratamentul depresiei rezistente la medicație, dar gradul eficacității este controversat.

### Tulburarea bipolară (boala depresivă maniacală)

**Manifestări clinice.** Este o tulburare afectivă ciclică în care episoade de depresie majoră se intercalează cu episoade de manie sau hipomanie; afectează 1,5% din populație. Cei mai mulți pacienți prezintă un episod maniacal în adolescență sau în perioada de adult tânăr. Tratamentul antidepressiv poate provoca un episod maniacal; pacienții cu episoade de depresie majoră și antecedente de manie sau hipomanie (care pot fi plăcute/euforice sau iritabile/impulsive) și/sau antecedente familiale de afecțiune bipolară nu trebuie tratați cu antidepressive, fiind nevoie de consultul unui medic psihiatru.

În manie sunt caracteristice o stare de dispoziție expansivă, grandioasă, iritabilitate, accese de furie și impulsivitate. Simptomele specifice includ: (1) pacientul este neobișnuit de vorbăreț; (2) fuga de idei sau sentimentul subiectiv de gânduri care aleargă; (3) încredere în sine exagerată; (4) nevoia scăzută de somn (care este frecvent prima manifestare a unui episod maniacal incipient); (5) creșterea activității cu scop sau agitație psihomotorie; (6) distractibilitate; (7) implicare exagerată în activități cu risc (de exemplu, cumpărături



## ALGORITM DE ABORDARE MEDICALĂ PENTRU TULBURAREA DEPRESIVĂ MAJORĂ

Se determină dacă există istoric de răspuns bun la tratamentul unui pacient sau la o rudă de gradul I; dacă există, se ia în considerație tratamentul cu acest agent dacă este compatibil cu considerațiile de la pasul 2.

Se evaluează caracteristicile pacientului și se alege medicația; se evaluează starea de sănătate, profilul efectelor secundare, confortul, costul, preferințele pacientului, riscul de interacțiuni medicamentoase, potențialul suicidal și istoricul complianței la medicație.

Se începe un nou tratament cu 1/3 până la 1/2 din doză dacă medicamentul este un ATC, bupropionă, venlafaxină sau mirtazapină, sau doză întreagă, dacă este tolerată, în cazul în care medicamentul este un ISRS.

Dacă apar efecte secundare, se evaluează posibilitatea toleranței; se ia în considerare scăderea temporară a dozei sau un tratament adjuvant.

Dacă efectele secundare inacceptabile persistă, se scade doza în timp de o săptămână și se începe un nou studiu; se iau în considerare potențialele interacțiuni ale medicamentelor alese.

Se evaluează răspunsul după 6 săptămâni cu doză întreagă; dacă răspunsul este inadecvat, se crește doza treptat dacă este tolerată.

Dacă răspunsul este inadecvat după doza maximă, se ia în considerare scăderea și schimbarea cu un nou medicament versus tratament adjuvant; dacă medicamentul este un ATC, se stabilește nivelul plasmatic pentru a ghida tratamentul ulterior.

**FIGURA 208-1** Ghid pentru abordarea medicală a tulburării depresive majore. ISRS, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; ATC, antidepressiv triciclic.

nerestricționate, indiscreții sexuale). Pacienții cu manie severă pot deveni psihotici. Hipomania se caracterizează prin simptome maniacale atenuate și adeseori este subdiagnosticată așa cum se întâmplă în „episoadele mixte“, în care simptomele depresive și maniacale sau hipomaniacale coexistă simultan.

Un episod de manie sau depresie netratat durează în mod tipic câteva săptămâni, dar poate dura și 8-12 luni. Variantele de tulburare bipolară includ cicluri rapide și ultrarapide (episoade maniacale și depresive care apar în cicluri de săptămâni, zile sau ore). La mulți pacienți, în special femei, medicamentele antidepressive declanșează cicluri rapide și agravează evoluția bolii. Pacienții cu tulburare bipolară prezintă risc de abuz de substanțe, în special de alcool, și de consecințe medicale ale comportamentului sexual riscant (STD – *risky sexual behavior*). Tulburarea bipolară are o componentă genetică importantă; rata de concordanță pentru gemenii monoziгоți este de 80%.

**TRATAMENT****Tulburarea bipolară**

- Tulburarea bipolară este o afecțiune cronică, gravă, care necesită monitorizare pe toată viața de un medic psihiatru.
- Frecvent, pacientul cu tulburare bipolară trebuie spitalizat pentru a reduce stimularea produsă de mediu și pentru a proteja pacientul și persoanele din anturajul acestuia de consecințele comportamentului său.
- Natura recurentă a tulburării bipolare impune tratament de întreținere.
- Stabilizatorii stării de dispoziție (litiu, acid valproic, medicamente anti-psihotice de generația a doua, carbamazepina, lamotrigina) sunt eficiente pentru rezoluția episoadelor acute și pentru prevenția episoadelor viitoare.

**■ SCHIZOFRENIA ȘI ALTE BOLI PSIHOTICE****Schizofrenia**

**Manifestări clinice** Schizofrenia apare la 0,85% dintre indivizi în toată lumea; prevalența pe durata unei vieți este de aproximativ 1-1,5%. Schizofrenia se caracterizează prin perturbări ale limbajului, ale percepției, ale gândirii, ale activității sociale, ale afectului și ale voinței. Sindromul se instalează de obicei în adolescența târzie, adeseori după o evoluție premorbidă insidioasă a unor dificultăți psihosociale subtile. Caracteristicile psihotice de bază durează  $\geq 6$  luni și includ simptome pozitive (cum sunt dezorganizarea conceptuală, delir sau halucinații) și negative (pierderea unei funcții, anhedonia, răceala emoțională, tulburarea capacității de concentrare și scăderea implicării sociale). Simptomele negative predomină la o treime dintre pacienții schizofrenici și sunt asociate cu o evoluție nefavorabilă pe termen lung și un răspuns inadecvat la tratamentul medicamentos.

Prognosticul nu depinde de severitatea simptomelor, ci de răspunsul la medicația antipsihotică. Ocazional, se poate constata o remisiune permanentă fără apariția de recurențe. Aproximativ 10% dintre pacienții schizofrenici comit suicid. Abuzul de substanțe asociat este frecvent.

**TRATAMENT****Schizofrenia**

- Spitalizarea este necesară pentru pacienții cu psihoză acută care pot fi periculoși pentru ei înșiși și pentru cei din jur.
- Medicația antipsihotică convențională este eficientă în cazul halucinațiilor, al delirului și al tulburărilor de gândire.
- Noile medicamente antipsihotice – clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona și aripiprazolul – sunt utile la pacienții care nu răspund la neurolepticele convenționale și, de asemenea, pot fi mai eficiente pentru simptomele negative și cognitive.
- Tratamentul medicamentos este insuficient, fiind necesare eforturi educaționale direcționate către familie și resurse comunitare relevante pentru a menține stabilitatea și a optimiza rezultatele.

**Alte boli psihotice**

Acestea includ: *tulburarea schizoafectivă* (când simptomele de schizofrenie se intercalează cu episoade de tulburare afectivă majoră) și *tulburarea schizofreniformă* (pacienții prezintă simptome asemănătoare schizofreniei, dar cu durată mai scurtă).



## TULBURĂRI ANXIOASE

Tulburările anxioase se caracterizează prin anxietate severă, persistentă sau senzație de spaimă și presimțiri negre; sunt cel mai frecvente afecțiuni psihice în comunitatea generală; sunt prezente la 15-20% dintre pacienții internați în clinici medicale.

### Tulburarea de panică

Apare la 1-3% dintre indivizi; poate apărea agregarea familială. Debutul este, de obicei, în adolescența târzie sau în perioada de adult tânăr. Prezentarea inițială este aproape întotdeauna la un medic nepsihiatru, de obicei, la camera de gardă, ca un posibil infarct miocardic sau o problemă respiratorie gravă. Adeseori, boala nu este recunoscută inițial sau este greșit diagnosticată. Trei sferturi dintre pacienții cu tulburare de panică vor îndeplini și criteriul de depresie majoră într-un moment dat al evoluției bolii.

**Manifestări clinice.** Se caracterizează prin prezența de episoade de frică intensă, bruște, neașteptate, asociate cu o varietate de simptome somatice. Atacurile ating, de obicei, un maxim în 10 minute, apoi se ameliorează spontan într-o manieră neașteptată. Criteriile de diagnostic pentru tulburarea de panică includ: atacuri recente de panică și cel puțin o lună de stare de teamă sau îngrijorare despre aceste atacuri sau o schimbare de comportament legată de acestea. Atacurile de panică trebuie să fie însoțite de cel puțin patru dintre următoarele simptome: palpitații, transpirații, tremurături, dispnee, senzație de sufocare, dureri toracice, greață, tulburări gastrointestinale, amețeli sau sincopă, senzația de ireal sau de depersonalizare, teama de pierdere a controlului, teama de moarte, paretezii, frisoane sau bufeuri.

Dacă afecțiunea nu este recunoscută și nu este tratată, pacientul va prezenta o morbiditate semnificativă: îi este frică să părăsească locuința și poate dezvolta anxietate anticipatorie, agorafobie și alte fobii; mulți dintre ei vor reveni la automedicație cu benzodiazepine și alcool.

Tulburarea de panică trebuie diferențiată de afecțiunile cardiovasculare și respiratorii. Afecțiunile care mimează sau agravează atacurile de panică includ: hipotiroidismul, feocromocitomul, hipoglicemia, ingestia de droguri (amfetamine, cocaină, cofeină, simpatomimetice, decongestionante nazale) și sevrajul (alcool, barbiturice, opiacee, tranchilizante minore).

#### TRATAMENT

#### Tulburarea de panică

- Fundamentul terapiei medicamentoase este medicația antidepresivă.
- ISRS sunt eficiente la majoritatea pacienților cu tulburări de panică și nu au reacțiile secundare ale ATC.
- Benzodiazepinele se pot utiliza pe perioade scurte în timp ce se așteaptă instalarea efectului antidepresivelor.
- Tratamentul psihoterapeutic instituit timpuriu și educația folosite în controlul simptomelor cresc eficacitatea tratamentului farmacologic.
- Psihoterapia (identificarea și stoparea atacurilor de panică prin tehnici de relaxare și respirație) este eficientă în tulburarea de panică.

### Tulburarea anxioasă generalizată

Se caracterizează printr-o stare de anxietate persistentă, cronică; apare la 5-6% din populație.

**Manifestări clinice** Pacientul prezintă o stare de îngrijorare persistentă, excesivă și/sau lipsită de suport real, asociată cu tensiune musculară, putere de concentrare scăzută, stimulare vegetativă, agitație și insomnie. Pacientul se îngrijorează excesiv asupra unor probleme minore, cu efecte perturbatoare asupra vieții lui; spre deosebire de tulburarea de panică, simptome ca dispneea, palpitațiile și tahicardia sunt rare. Depresia secundară este comună, ca și fobia socială și abuzul de droguri.

#### TRATAMENT

#### Tulburarea anxioasă generalizată

- Combinația între tratamentul farmacologic și psihoterapie este cea mai eficientă, dar ameliorarea completă a simptomelor este rară.
- Benzodiazepinele reprezintă tratamentul inițial de elecție în cazul anxietății generalizate, suficient de grave și acute pentru a justifica tratamentul medicamentos; medicul trebuie să aibă în vedere dependența fizică și psihică dată de benzodiazepine.
- Un subgrup de pacienți răspund la buspironă, un anxiolitic nonbenzodiazepinic.
- De asemenea, unele ISRS sunt eficiente la doze comparabile cu eficacitatea lor în depresia majoră.
- Anticonvulsivantele cu proprietăți GABA-ergice (gabapentin, oxcarbazepin, tiagabin, pregabalina, divalproex) pot fi, de asemenea, eficiente în tulburarea anxioasă generalizată.

#### Tulburarea obsesiv-compulsivă

Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) este o afecțiune severă, prezentă la 2-3% din populație și caracterizată prin obsesii recurente (idei intruzive persistente) și compulsii (comportamente repetitive) care afectează viața de zi cu zi a pacientului. Adesea, pacienții se simt stânjeniți de simptomele lor; pentru a diagnostica această afecțiune medicul trebuie să pună întrebări specifice, legate de comportamentul și gândurile recurente ale pacientului.

**Manifestări clinice** Gândurile obsesive și comportamentele compulsive includ: teama de contaminare sau de germe, spălarea frecventă a mâinilor, numărătoarea și necesitatea de a verifica, de exemplu dacă ușa este închisă.

Debutul are loc de obicei în adolescență (debutul în copilărie nu este rar); este mai frecventă la bărbați și la copilul născut primul. Afecțiunile asociate sunt frecvente, cele mai comune fiind depresia, alte tulburări anxioase, tulburări de alimentație și ticurile. Evoluția TOC este de obicei episodică, cu perioade de remisie incomplete; în unele cazuri, apare o deteriorare constantă a funcțiilor psihice.

#### TRATAMENT

#### Tulburarea obsesiv-compulsivă

- Clomipramina și ISRS (fluoxetină, fluvoxamină, sertralină) sunt eficiente, dar numai 50-60% dintre pacienți prezintă o ameliorare adecvată doar cu tratament medicamentos.
- Combinația între terapia medicamentoasă și psihoterapia cognitiv-comportamentală este mult mai eficientă pentru majoritatea pacienților.



## Tulburarea de stres posttraumatică (TSPT)

TSPT apare la persoanele expuse la o traumă extremă care amenință viața. Dacă reacția apare în scurt timp după expunere, se numește *tulburare de stres acută*, dar, dacă este întârziată și recurentă, se pune diagnosticul de TSPT. Factorii predispozanți includ: antecedente personale psihiatrice și o personalitate nevrotică și extrovertită.

**Manifestări clinice** Pacientul prezintă simptome asociate de detașare și pierdere a răspunsului emoțional; se simte depersonalizat și incapabil să-și amintească aspecte specifice ale traumei, deși aceasta este re trăită prin intruziuni în gânduri, vise sau prin flashback-uri. Abuzul de substanțe asociat, ca și alte tulburări anxioase și afective sunt frecvente. Această afecțiune este extrem de debilitantă; majoritatea pacienților necesită consult psihiatric.

### TRATAMENT

#### Tulburarea de stres posttraumatică

- ATC, fenelzina și ISRS sunt eficiente.
- Trazodonul este frecvent utilizat seara, la culcare, pentru ameliorarea insomniei.
- Strategiile psihoterapeutice sunt folosite pentru a ajuta pacientul să depășească comportamentul de evitare și să-și stăpânească teama de recurență a traumei.

## Tulburările fobice

**Manifestări clinice** Caracteristica principală a tulburărilor fobice este teama persistentă și irațională față de diferite obiecte, activități sau situații, cu evitarea ulterioară a stimulului fobic. Diagnosticul se pune doar atunci când comportamentul de evitare interferează cu viața de zi cu zi a pacientului. Tulburările fobice apar la aproximativ 10% din populație. Cel mai des întâlnite sunt frica de spații închise (claustrofobia), frica față de sânge și de înălțime. Fobia socială este caracterizată de o teamă specifică față de situațiile sociale sau de concurs în care pacientul este supus atenției unor persoane necunoscute sau examinării și evaluării posibile de către alte persoane (de exemplu, necesitatea de a conversa la o petrecere, de a utiliza o toaletă publică sau de a face cunoștință cu necunoscuți).

### TRATAMENT

#### Tulburările fobice

- Tratamentul pentru agorafobie este același ca pentru tulburarea de panică.
- Beta-blocantele (de exemplu, propranololul, 20-40 mg p.o. cu două ore înainte de eveniment) sunt eficiente în tratamentul „anxietății de performanță”.
- ISRS sunt foarte eficiente în tratarea fobiilor sociale. Fobiile simple și cele sociale răspund bine la psihoterapia comportamentală țintită.

## Tulburări somatoforme

### Manifestări clinice

Pacienții prezintă multiple acuze somatice care nu pot fi explicate prin prezența unei afecțiuni medicale cunoscute sau prin efectele unor substanțe; sunt întâlnite frecvent în practica medicală primară (prevalență de 5%). În *tulburarea de somatizare*, pacientul prezintă multiple simptome fizice care țin de

diferite sisteme de organe. Debutul apare înaintea vârstei de 30 de ani, iar tulburarea este persistentă; pacientul cu tulburare de somatizare poate fi impulsiv și revendicativ. În *tulburarea de conversiune*, simptomele se concentrează pe deficiențe ale funcției motorii voluntare sau ale celei senzoriale. În *hipocondrie*, pacientul este convins că are o afecțiune medicală gravă, în pofida asigurării medicului și a evaluării medicale adecvate. Ca și în tulburarea de somatizare, pacienții au un istoric de relații proaste cu medicii, susținând că nu au fost evaluați corect. Hipocondria poate fi incapacitantă și este persistentă, cu simptomatologie oscilantă. În *boala factice*, pacienții produc în mod voluntar și conștient simptome fizice; rolul în sine de bolnav este recompensator. *Sindromul Munchausen* se referă la indivizi cu boală factică cronică, severă sau dramatică. O varietate de semne, simptome și boli au fost simulate în tulburările factice, cele mai frecvente fiind diareea cronică, febra de origine necunoscută, sângerarea intestinală, hematuria, convulsiile, hipoglicemia. În cazul simulării, fabricarea simptomelor derivă din dorința de a obține unele recompense externe (de exemplu, narcotice sau despăgubiri pentru invaliditate).

#### TRATAMENT

#### Tulburările somatoforme

- Pacienții cu tulburări de somatizare sunt frecvent supuși la numeroase teste-diagnostic și intervenții chirurgicale exploratorii în încercarea de a afla care este adevărata lor boală. O astfel de abordare este sortită eșecului.
- Un tratament încununat cu succes constă în modificarea comportamentului, accesul la medic fiind astfel stabilit încât să ofere un nivel de suport consistent, susținut și predictibil ce se bazează mai puțin pe gravitatea bolii pe care o prezintă pacientul.
- Vizitele la medic sunt scurte, suportive și structurate, și nu trebuie asociate cu un demers diagnostic sau terapeutic din partea medicului.
- Unii pacienți pot beneficia de tratament antidepresiv.
- Consultul unui medic psihiatru este esențial.

#### TULBURĂRILE DE PERSONALITATE (AXA II)

Tulburările de personalitate sunt tipare caracterizate de gândire, simțire și comportament impersonal care sunt relativ inflexibile și produc tulburări funcționale semnificative sau suferințe subiective individului. Persoanele cu tulburări de personalitate sunt adeseori privite ca „pacienți dificili”.

DSM-IV descrie trei categorii majore de tulburări de personalitate; de obicei, pacienții prezintă o combinație de manifestări clinice.

#### ■ CATEGORIA A

Include indivizi ciudați și excentrici, care mențin o distanță emoțională față de ceilalți. Personalitatea *paranoidă* se manifestă prin neîncredere și suspiciune față de ceilalți. Pacienții cu personalitate *schizoidă* sunt izolați, reci și indiferenți, în timp ce pacienții cu personalitate *schizotipală* sunt excentrici și superstițioși, au convingeri magice și experiențe senzoriale neobișnuite.

#### ■ CATEGORIA B

Include indivizi cu comportament impulsiv, excesiv de emoțional și dezordonat. Personalitatea *borderline* este impulsivă și manipulativă, cu stare de spirit intens fluctuantă și nepredictibilă, și relații interpersonale instabile, teamă



de abandon și, ocazional, episoade de furie. Pacientul cu personalitate *histro-nică* este dramatic, angajat, seducător și caută atenție. Pacientul cu personalitate *narcisistă* este concentrat pe el însuși și are un simț exagerat de autoimportanță combinat cu tendința de a-i înjosi sau devaloriza pe ceilalți, în timp ce pacienții cu tulburare de personalitate *antisocială* se folosesc de alții pentru a-și atinge scopurile și se angajează cu comportamente manipulative și de exploatare fără a manifesta remușcări.

### ■ CATEGORIA C

Cuprinde indivizi cu personalități caracterizate de anxietate și teamă. Pacienții cu personalitate *dependentă* au teamă de separare, încearcă să-i facă pe ceilalți să-și asume responsabilități și au simț nevoia de atașament și ocrotire. Pacienții cu tulburări de personalitate *compulsivă* sunt meticuloși și perfecționiști, dar și inflexibili și nedeciziși. Pacienții cu personalitate *evitantă* sunt anxioși în ceea ce privește contactul social și au dificultăți în asumarea responsabilității pentru izolarea lor.

Pentru mai multe informații, vezi Reus V. I.: Mental Disorders, cap. 391, pag. 3529, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 209

### Medicamente utilizate în psihiatrie

La adulți sunt folosite frecvent patru clase majore de medicamente: (1) anti-depresive, (2) anxiolitice, (3) antipsihotice și (4) agenți de stabilizare a stării de dispoziție. Medicii (cu excepția psihiatrilor) trebuie să fie familiarizați cu unul sau două medicamente din primele trei clase, astfel încât indicațiile, dozele, eficacitatea, efectele secundare potențiale și interacțiunile cu alte medicamente să fie bine cunoscute.

#### PRINCIPII GENERALE DE UTILIZARE

1. Cele mai multe eșecuri ale tratamentului sunt cauzate de subdozare și nerăbdare în obținerea rezultatelor. Pentru ca medicamentul administrat să fie eficient, acesta trebuie administrat în doză corectă pentru o perioadă de timp adecvată. În cazul antidepresivelor, al antipsihoticelor și al stabilizatorilor de dispoziție, efectul complet se poate instala în săptămâni sau luni.
2. Un istoric de răspuns la un medicament indică de obicei că acest răspuns va apărea și la o administrare ulterioară a acestuia. Este util, de asemenea, un istoric familial de răspuns pozitiv la medicație.
3. Pacienții care nu răspund la un medicament vor răspunde adesea la un altul din aceeași clasă; se poate încerca un alt medicament care are mecanism diferit de acțiune sau o altă structură chimică. Dacă tratamentul eșuează, ar trebui consultat medicul psihiatru; la fel trebuie procedat și în cazul pacienților cu simptome psihotice sau al celor care necesită tratament cu stabilizatori ai stării de dispoziție.
4. Trebuie evitată administrarea concomitentă a mai multor medicamente; pacientul care nu răspunde la monoterapia standard trebuie consultat de un medic psihiatru.

5. Farmacocinetica poate fi modificată în cazul pacienților vârstnici, cu volume mici de distribuție, cu funcția renală și cea hepatică reduse, cu perioadă de semieliminare mai lungă și cu potențial crescut de toxicitate SNC. Regula în cazul pacienților vârstnici este „începe cu puțin și continuă lent”.
6. Niciodată administrarea medicamentului nu se întrerupe brusc, în special în cazul antidepresivelor și al anxioliticelor. În general, doza se scade lent, medicamentul oprindu-se în 2-4 săptămâni.
7. Verificați posibilele efecte secundare de fiecare dată când medicamentul este prescris, informați pacientul și membrii familiei despre efectele secundare și despre faptul că trebuie să aibă răbdare în așteptarea răspunsului terapeutic.

## MEDICAMENTELE ANTIDEPRESIVE (AD)

Se grupează în funcție de acțiunile asupra sistemelor monoaminergice din SNC (Tabelul 209-1). Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) au efecte predominante asupra neurotransmiterii serotoninergice, reflectându-se de asemenea în profilul efectelor secundare. ATC (antidepresivele triciclice) influențează neurotransmiterea noradrenergică și, într-o măsură mai mică, serotoninergică, dar au și efecte anticolinergice și antihistaminice. Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetine și mirtazapina au efecte mixte noradrenergice și serotoninergice. Bupropionul este un antidepresiv nou care îmbunătățește funcția noradrenergică. Trazodona, nefazodona și amoxapina au efecte mixte asupra receptorilor serotoninei și a altor sisteme de neurotransmițători. IMAO inhibă monoaminoxidaza, enzima principală responsabilă de degradarea monoaminelor în spațiul sinaptic.

AD sunt eficiente în depresia majoră, în special când sunt prezente semne și simptome vegetative. În pofida utilizării pe scară largă a ISRS, nu există dovezi convingătoare care să arate că acestea sunt mai eficiente decât ATC, deși profilul lor de siguranță în caz de supradoză este mai favorabil decât cel al ATC. De asemenea, AD se utilizează în tratamentul tulburării de panică, în tulburarea de stres posttraumatică, în sindroamele de durere cronică și în tulburările de anxietate generalizată. Clomipramina (în ATC) și ISRS se folosesc în tratamentul tulburării obsesiv-compulsive.

Toate AD-urile necesită cel puțin două săptămâni de administrare în doză terapeutică pentru a se putea observa ameliorarea simptomelor. De asemenea, toate AD-urile pot declanșa un episod maniacal sau cicluri rapide când se administrează unui pacient cu tulburare bipolară. IMAO nu trebuie administrate concomitent cu alte AD-uri sau cu narcotice, deoarece pot apărea reacții fatale. „Sindroamele de sevraj”, constând de obicei în stare generală de rău, pot apărea când administrarea de AD este stopată brusc.

## ANXIOLITICELE

Benzodiazepinele se atașează de receptorii acidului gama-aminobutiric și pot prezenta toleranță încrucișată la alcool și barbiturice. Benzodiazepinele prezintă patru proprietăți clinice: (1) sedative, (2) anxiolitice, (3) relaxante ale musculaturii scheletice și (4) antiepileptice. Fiecare medicament este diferit din punct de vedere al potenței, al debutului acțiunii, al duratei acțiunii (legată de timpul de înjumătățire și de prezența metabolizilor activi) și al metabolismului (Tabel 209-2). Benzodiazepinele au efecte cumulative cu alcoolul; la fel ca alcoolul, pot determina rezistență și dependență fiziologică, cu sindrom de sevraj grav (tremurături, convulsii, delir și hiperactivitate vegetativă) dacă sunt oprite brusc, în special în cazul celor cu timp de înjumătățire scurt.



**TABELUL 209-1** MEDICAMENTE ANTIDEPRESIVE

Denumire	Doza zilnică uzuală, mg	Efecte secundare	Observații
<b>ISRS</b>			
Fluoxetină (Prozac)	10-80	Cefalee, greață și alte efecte GI, nervozitate, insomnia, disfuncție sexuală; pot afecta nivelul plasmatic al altor medicamente (cu excepția sertralinei); akatisia este rară	Se administrează o singură dată pe zi, de obicei dimineata; fluoxetina are un timp de înjumătățire lung; nu trebuie asociate cu IMAO
Sertralină (Zoloft)	50-200		
Paroxetină (Paxil)	20-60		
Fluvoxamină (Luvox)	100-300		
Citalopram (Celexal)	20-60		
Escitalopram (Lexapro)	10-30		
<b>ATC</b>			
Amitriptilină (Elavil)	150-300	Efecte anticolinergice (gură uscată, tahicardie, constipație, retenție urinară, vedere încețoșată), transpirații, tremor, hipotensiune posturală, întârzierea conducerii cardiace, sedare, câștig în greutate	Se administrează o singură dată pe zi, de obicei seara; nivelurile sangvine ale celor mai multe ATC disponibile; pot fi letale în O.D. > (doza letală = 2 g); nortriptilina este cel mai bine tolerată, în special de vârstnici
Nortriptilină (Pamelor)	50-200		
Imipramine (Tofranil)	150-300		
Desipramină (Norpramin)	150-300		
Doxepină (Sinequan)	150-300		
Clomipramine (Anafranil)	150-300		
<b>Combinație de norepinefrină/inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și blocante ale receptorilor</b>			
Venlafaxină (Effexor)	75-375	Greață, amețeli, gură uscată, cefalee, creșterea tensiunii arteriale, anxietate și insomnie	Se administrează de 2 sau 3 ori pe zi (eliberare extinsă) potențial mai scăzut de interacțiune cu alte medicamente în comparație cu ISRS; nu se asociază cu IMAO



Desvenlafaxină (Pristiq)	50-400	Greață, amețeli, insomnie	Metabolitul principal al venlafaxinei. Eficacitatea nu crește dacă se mărește doza
Duloxetină (Cymbalta)	40-60	Greață, amețeli, cefalee, insomnie, constipație	Poate fi utilă în tratamentul durerii neuropatice și al incontinenței de stres
Mirtazapină (Remeron)	15-45	Somnolență; câștig în greutate; rareori, neutropenie	O singură doză pe zi
<b>Medicamente cu acțiune mixtă</b>			
Bupropion (Wellbutrin)	250-450	Stare de nervozitate, înroșirea feței, convulsii la pacienții cu risc, anorexie, tahicardie, psihoză	Se administrează de trei ori pe zi, dar există și variante cu eliberare susținută; are efecte sexuale secundare mai puține față de ATC sau ISRS; se poate folosi la adulții cu tulburare cu deficit de atenție
Trazodon (Desyrel)	200-600	Sedare, gură uscată, iritabilitate ventriculară, hipotensiune posturală, rareori priapism	În doze scăzute, este util pentru inducerea somnului datorită efectelor sedative, fără a avea efecte secundare anticolinergice
Nefazodon (Serzone)	300-600	Sedare, cefalee, gură uscată, greață, constipație	Nu se mai comercializează în SUA și în alte câteva țări din cauza riscului de insuficiență hepatică
Amoxapină (Asendin)	200-600	Disfuncție sexuală	Letală în caz de supradozare; poate determina efecte extrapiramidale
<b>IMAO</b>			
Fenelzină (Nardil)	45-90	Insomnie, hipotensiune arterială, lipsa orgasmului, câștig în greutate, criză hipertensivă, reacție toxică în asociere cu ISRS, efecte narcotice	Sunt mai eficiente la pacienții cu manifestări atipice de depresie sau refractari la tratamentul antidepresiv
Tranilcipromină (Parnate)	20-50		
Isocarboxazid (Marplan)	20-60		
Selegilină transdermică (Emsam)	6-12	Reacție cutanată locală, hipertensiune arterială	La doza de 6 mg nu se impune restricții de dietă

**Abrevieri:** ATC, antidepresive triciclice; IMAO, inhibitori de monoaminoxidază; ISRS; inhibitori specifici ai recaptării serotoninei.



TABELUL 209-2 MEDICAMENTE ANXIOLITICE

Denumire	Doză p.o. echivalentă, mg	Debutul acțiunii	Timp de înjumătățire, oră	Observații
<b>Benzodiazepine</b>				
Diazepam (Valium)	5	Rapid	20-70	Metaboliți activi; suficient de sedativ
Flurazepam (Damane)	15	Rapid	30-100	Flurazepamul este un promedicament; metaboliții sunt activi; suficient de sedativ
Triazolam (Halcion)	0,25	Intermediar	1,5-5	Nu are metaboliți activi; poate induce confuzie și delir, în special la pacienții vârstnici
Lorazepam (Ativan)	1	Intermediar	10-20	Nu are metaboliți activi; conjugare hepatică directă a glucuronidului; este suficient de sedativ
Alprazolam (Xanax)	0,5	Intermediar	12-15	Metaboliți activi; nu este suficient de sedativ; poate avea activitate specifică antidepresivă și antipanică; toleranța și dependența apar ușor
Clordiazepoxid (Librium)	10	Intermediar	5-30	Metaboliți activi; efect sedativ moderat
Oxazepam (Serax)	15	Lent	5-15	Nu are metaboliți activi; conjugare hepatică directă a glucuronidului; nu are efect sedativ prea intens
Temazepam (Restoril)	15	Lent	9-12	Nu are metaboliți activi; efect sedativ moderat
Clonazepam (Klonopin)	0,5	Lent	18-50	Nu are metaboliți activi; efect sedativ moderat
<b>Nonbenzodiazepine</b>				
Buspironă (BuSpar)	7,5	2 săptămâni	2-3	Metaboliți activi; se administrează de trei ori pe zi – doza zilnică uzuală: 10-20 mg x 3/zi; nu are efect sedativ; nu are efecte cumulative cu alcoolul; utilă în controlul agitației la pacienții cu demență sau traumatisme cerebrale

Buspirona este un anxiolitic nonbenzodiazepinic care nu produce sedare, nu determină rezistență încrucișată cu alcoolul și nu induce toleranță sau dependență. Pentru a se obține efecte complete, trebuie administrat cel puțin 2 săptămâni, în doză terapeutică.

## MEDICAȚIA ANTIPSIHOTICĂ

Aceasta include neurolepticele de generația întâi (tipic), care acționează prin blocarea receptorilor  $D_2$  ai dopaminei, și de generația a doua (atipic), care acționează asupra dopaminei, a serotoninei și a altor neurotransmițători. Unele efecte antipsihotice pot apărea în câteva ore sau zile de la inițierea tratamentului, dar pentru instalarea efectelor complete, doza zilnică terapeutică trebuie administrată de la 6 săptămâni până la câteva luni.

### ■ ANTIPSIHOTICE DE GENERAȚIA ÎNTÂI

Se clasifică în neuroleptice cu potență mare, medie și scăzută (Tabel 209-3). Cele cu potență mare au efect sedativ mai scăzut, nu au aproape niciodată efecte secundare anticolinergice și prezintă o tendință de a induce efecte secundare extrapiramidale. Aceste efecte extrapiramidale se instalează în câteva ore până la câteva săptămâni de la începerea tratamentului și includ: distonie acută, akatisie și pseudoparkinsonism. Simptomele extrapiramidale răspund bine la trihexifenidil, 2 mg de două ori pe zi, sau benztropin mesilat, 1-2 mg de două ori pe zi. Akatisia poate răspunde la beta-blocante. Neurolepticele cu potență scăzută au efect sedativ crescut, pot cauza hipotensiune ortostatică, au efecte anticolinergice și induc rareori efecte extrapiramidale.

Până la 20% dintre pacienții tratați cu antipsihotice convenționale mai mult de 12 luni dezvoltă diskinezie tardivă (probabil din cauza hipersensibilității receptorilor pentru dopamină), mișcări involuntare anormale observate cel mai frecvent la nivelul feței și al extremităților distale. Tratamentul include oprirea treptată a neurolepticului, eventual înlocuirea cu un alt neuroleptic; agenții anticolinergici pot agrava afecțiunea.

Rareori, pacienții care primesc tratament cu neuroleptice prezintă un sindrom neuroleptic malign (SNM), o complicație gravă cu o rată de mortalitate > 25%; se caracterizează prin: hiperpirexie, hiperactivitate vegetativă, rigiditate musculară, obnubilare și agitație, care se asociază cu leucocitoză, creșterea nivelului creatin-fosfokinazei și mioglobinurie. Tratamentul implică oprirea imediată a neurolepticului, îngrijire suportivă și administrarea de dantrolen și bromocriptină.

### ■ ANTIPSIHOTICE DE GENERAȚIA A DOUA

Este o nouă clasă de medicamente care a devenit prima linie de tratament (Tabel 209-3); sunt eficiente în tratamentul pacienților rezistenți la terapie, nu induc efecte extrapiramidale sau diskinezie tardivă și par să aibă proprietăți în mod unic benefice asupra simptomelor negative și a disfuncției cognitive. Principala problemă este câștigul în greutate (mai proeminent în cazul clozapinei și al olanzapinei; poate induce diabetul zaharat). Studiul CATIE, un studiu larg asupra antipsihoticelor în „lumea reală”, a demonstrat o rată înaltă de abandon al tuturor medicamentelor pe o perioadă de 18 luni. Olanzapina a fost puțin mai eficientă față de alți agenți, dar cu o rată de abandon înaltă din cauza efectelor secundare.

## AGENȚII STABILIZATORI AI STĂRII DE DISPOZIȚIE

În prezent, se folosesc patru agenți stabilizatori ai stării de dispoziție: litiul, acidul valproic, carbamazepina/oxcarbazepina și lamotrigina ((Tabelul 209-4). Litiul este standardul de aur și cel mai bine studiat, și împreună cu acidul



TABELUL 209-3 MEDICAMENTE ANTIPSIHOTICE

Denumire	Doza zilnică uzuală p.o., mg	Efecte secundare	Sedare	Observații
<b>Antipsihotice de generația întâi</b>				
<b>Cu potență scăzută</b>				
Clorpromazină (Thorazine)	100-1 000	Efecte anticolinergice, ortostază, fotosensibilitate, colestază, prelungirea intervalului QT	+++	Efectele extrapiramidale nu sunt proeminente; poate cauza delir anticolinergic la pacienții vârstnici
Tioridazină (Mellaril)	100-600			
<b>Cu potență medie</b>				
Trifluoperazină (Stelazine)	2-50	Puține efecte secundare anticolinergice	++	Tolerate bine de majoritatea pacienților
Perfenazină (Trilafon)	4-64	Efecte extrapiramidale mai reduse ca în cazul agenților cu potență mare	++	
Loxapină (Loxitane)	30-100	Efecte extrapiramidale frecvente	++	
Molindon (Moban)	30-100	Efecte extrapiramidale frecvente	0	Câștig în greutate redus
<b>Cu potență mare</b>				
Haloperidol (Haldol)	5-20	Fără efecte secundare anticolinergice; adeseori, efecte extrapiramidale proeminente	0/+	Adeseori, prescrise în doze prea mari; sunt disponibile forme injectabile de haloperidol și flufenazină cu durată lungă de acțiune
Flufenazină (Prolixin)	1-20	Efecte extrapiramidale frecvente	0/+	
Thiothixene (Navane)	2-50	Efecte extrapiramidale frecvente	0/+	

### Antipsihotice de generația a doua

Clozapină (Clozaril)	150-600	Agranulocitoză (1%), câștig în greutate, convulsii, salivă excesivă, hipertermie	++	Este necesară leucograma săptămânal, în primele 6 luni, apoi bisăptămânal dacă pacientul este stabil
Risperidonă (Risperdal)	2-8	Ortostază	+	Necesită scăderea treptată a dozei; efectele extrapiramidale se manifestă la doze > 6 mg/zi
Olanzapină (Zyprexa)	10-30	Câștig în greutate	++	Creștere ușoară a nivelului de prolactină
Quetiapină (Seroquel)	350-800	Sedare, câștig în greutate, anxietate	+++	Se administrează de două ori pe zi
Ziprasidonă (Geodon)	120-200	hTA ortostatică	+ / ++	Câștig minim în greutate; creșterea intervalului QT
Aripiprazol (Abilify)	10-30	Greață, anxietate, insomnie	0 / +	Agonist/antagonist
Paliperidonă (Invega)	3-12	Stare de neliniște, efecte extrapiramidale	+	Metabolit activ al risperidonei
Iloperidonă (Fanapt)	12-24	Amețeli, hTA	0 / +	Necesită scăderea treptată a dozei
Asenapine (Saphris)	10-20	Amețeli, efecte extrapiramidale, câștig în greutate	++	Tablete sublinguale; se administrează de două ori pe zi
Lurasidonă (Latuda)	40-80	Greață, efecte extrapiramidale	++	Se folosește CYP3A4

Abrevieri: hTA, hipotensiune arterială.



**TABELUL 209-4 FARMACOLOGIA CLINICĂ A STABILIZATORILOR DISPOZIȚIEI**

Medicament și doză	Efecte secundare și alte efecte
<b>Litiu</b> Doza inițială: 300 mg de două sau trei ori pe zi Nivel sangvin terapeutic: 0,8-1,2 mEq/L	<b>Efecte secundare comune</b> Greață/anorexie/diaree, tremor fin, sete, poliurie, oboseală, câștig în greutate, acnee, foliculită, neutrofilie, hipotiroidism  Nivelul sangvin este crescut de către tiazide, tetraciclina și AINS  Nivelul sangvin este scăzut de bronhodilatatoare, verapamil și inhibitori ai anhidrazei carbonice.  <i>Efecte secundare rare:</i> neurotoxicitate, nefrotoxicitate, hipercalcemie, modificări ECG
<b>Acid valproic</b> Doza inițială: 250 mg de trei ori pe zi Nivel sangvin terapeutic: 50-125 µg/mL	<b>Efecte secundare comune</b> Greață/anorexie, câștig în greutate, sedare, tremor, rash, alopecie  Inhibă metabolismul hepatic al altor medicamente  <i>Efecte secundare rare:</i> pancreatită, hepatotoxicitate, sindrom Stevens-Johnson
<b>Carbamazepină/oxcarbazepină</b> Doza inițială: 200 mg de două ori pe zi, pentru carbamazepină; 150 mg de două ori pe zi, pentru oxcarbazepină Nivel sangvin terapeutic: 4-12 µg/mL pentru carbamazepină	<b>Efecte secundare comune</b> Greață/anorexie, sedare, rash, amețeli/ataxie  Carbamazepina, dar nu și oxcarbazepina, induce metabolismul hepatic al altor medicamente  <i>Efecte secundare rare:</i> hiponatremie, agranulocitoză, sindrom Stevens-Johnson
<b>Lamotrigina</b> Doza inițială: 25 mg de două pe zi	<b>Efecte secundare comune</b> Rash, amețeli, cefalee, tremor, sedare, greață  <i>Efecte secundare rare:</i> sindrom Stevens-Johnson

**Abrevieri:** AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; ECG, electrocardiogramă.

valproic și carbamazepina, sunt utilizate în tratamentul episoadelor maniacale acute; pentru a se obține efectul complet, sunt necesare 1-2 săptămâni de tratament. Utilizați profilactic, agenți stabilizatori ai stării de dispoziție reduc frecvența și severitatea episoadelor maniacale și ale celor depresive în tulburările ciclice ale dispoziției. În tulburarea bipolară refractară, poate fi benefică o combinație de agenți stabilizatori ai stării de dispoziție.

## CAPITOLUL 210

### Tulburări ale comportamentului alimentar

#### ■ DEFINIȚII ȘI EPIDEMIOLOGIE

Principala caracteristică pentru *anorexia nervosa* (AN) este refuzul de a menține o greutate corporală normală, ducând la o greutate corporală sub 85% din cea prezisă pentru o anumită vârstă și înălțime. *Bulimia nervosa* (BN) este caracterizată de episoade recurente de aport alimentar compulsiv urmate de comportamente compensatoare anormale, precum vărsăturile autoinduse, abuzul de laxative sau exerciții fizice excesive. Greutatea este în limite normale sau mai mare. *Tulburarea alimentară compulsivă* este similară bulimiei nervoase, dar lipsește comportamentul compensator inadecvat. Ca urmare, tulburările de comportament alimentar se asociază în mod tipic cu obezitatea.

Atât anorexia nervoasă, cât și bulimia apar în principal la femeile tinere sănătoase care ajung să-și facă prea multe griji în legătură cu aspectul corporal și greutatea corporală. Alimentația și eliminarea compulsivă pot fi prezente în ambele afecțiuni, distincția esențială făcându-se pe baza greutății corporale. Prevalența pe toată durata vieții a anorexiei nervoase este de aproximativ 1%, iar pentru bulimie, de 1-3%, iar formele ușoare de bulimie ocazională pot apărea la 5-10% dintre femei. Tulburarea alimentară compulsivă are o prevalență de 4%. Pentru anorexia și bulimia nervoasă, raportul femei/bărbați este 10:1; în cazul tulburării alimentare compulsive, raportul femei/bărbați este 2:1. Debutul tipic al anorexiei nervoase are loc în perioada medie a adolescenței, iar al bulimiei nervoase – la adultul tânăr. Ambele afecțiuni pot apărea mai târziu în viață, dar rareori debutează după vârsta de 40 de ani.

Anorexia nervoasă și bulimia nervoasă sunt afecțiuni care apar în societățile occidentale dezvoltate. Frecvent, persoanele afectate manifestă o mai mare înclinație spre comportament obsesiv și perfecționist. Desfășurarea de activități care pun accent pe un aspect extern zvelt (baletul, modelingul, alergări pe distanțe lungi) este predominantă, ca și obținerea de rezultate bune în activitatea școlară. Factorii de risc sunt: antecedente familiale de tulburări de alimentație, obezitate în copilărie și abuz fizic sau psihic în copilărie.

Manifestările clinice diagnostice pentru anorexie și bulimie sunt redată în Tabelele 210-1 și 210-2.

#### ■ MANIFESTĂRI CLINICE

##### Anorexia nervoasă

- Generale: intoleranță la frig.
- Tegumente, păr, unghii: alopecie, lanugo, acrocianoză, edem.
- Cardiovasculare: bradicardie, hipotensiune arterială.



**TABELUL 210-1 ELEMENTE DE DIAGNOSTIC PENTRU ANOREXIA NERVOASĂ**

Refuzul de a menține greutatea corporală la sau peste nivelul minim normal pentru vârstă și înălțime. (Aceasta include incapacitatea de a dobândi câștigul ponderal prezis pe o perioadă de creștere ceea ce duce la o greutate corporală anormal de scăzută.)

Frică intensă de câștig ponderal sau de a deveni gras.

Distorsionarea percepției imaginii corporale (de exemplu, sentimentul că ești gras în ciuda unui statut subponderal obiectivat sau minimalizarea severității unui statut subponderal.)

Amenoreea. (Acest criteriu este satisfăcut dacă ciclul menstrual apare doar după administrarea de hormoni – de exemplu, estrogen.)

- Gastrointestinale: mărirea în volum a glandelor salivare, reducerea golirii gastrice, constipație, niveluri crescute ale enzimelor hepatice.
- Hematopoietice: anemie normocromă, normocitară; leucopenie.
- Lichide/electroliți: creșterea nivelului ureei și al creatininei, hiponatremie, hipokaliemie. Hipokaliemia poate pune viața în pericol.
- Endocrine: niveluri scăzute ale hormonului luteinizant (LH) și ale hormonului foliculo-stimulant (FSH) cu amenoree secundară, hipoglicemie, nivel normal al hormonului de stimulare tiroidiană cu tiroxină ( $T_4$ ) la limita inferioară a normalului, nivel plasmatic crescut al cortizolului, osteopenie.

#### **Bulimia nervoasă**

- Gastrointestinale: mărirea glandelor salivare, eroziuni dentare din cauza expunerii la acidul gastric.
- Fluide/electroliți: hipokaliemie, hipocloremie, alcaloză (din cauza vărsăturilor) sau acidoză (din cauza abuzului de laxative).
- Alte manifestări: o cicatrice sau hipertrofie tegumentară pe fața posterioară a mâinii (consecutiv traumei repetate cauzată de dinți la pacienții care stimulează manual reflexul faringian).

#### **TRATAMENT**

##### **Tulburări ale comportamentului alimentar**

**ANOREXIA NERVOASĂ** Restabilirea unei greutate ponderale de 90% din cea prezisă ( $IMC > 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) reprezintă țelul principal al tratamentului pentru anorexia nervoasă. Intensitatea terapiei inițiale, inclusiv nevoia de spitalizare, este determinată de greutatea curentă a pacientului, rapiditatea scăderii ponderale recente și severitatea complicațiilor medicale și psihologice (Fig. 210-1). Dezechilibrele electrolitice severe trebuie identificate și corectate. Restabilirea nutrițională poate fi obținută aproape întotdeauna prin alimentație orală. Pentru pacienții sever subponderali, ar trebui administrate calorii în cantitate suficientă (aproximativ 1 200-1 800 kcal/zi), inițial în prânzuri divizate, sub formă de alimente sau suplimente lichidiene, cu scopul de a menține greutatea corporală și de a permite stabilizarea echilibrului hidro-electrolitic. Caloriile pot fi apoi progresiv crescute pentru a obține o creștere ponderală de 1-2 kg pe săptămână (un aport de 3 000-4 000 kcal/zi). Mesele ar trebui supravegheate. Se administrează vitamina D (400 UI/zi) și calciu (1 500 mg/zi) pentru a minimaliza pierderile osoase. Ajutorul medicilor sau al psihologilor experimentați în tratamentul anorexiei nervoase este de obicei necesar. Nu există medicație psihotropă cu valoare stabilită în tratamentul

**TABELUL 210-2 ELEMENTE DE DIAGNOSTIC PENTRU BULIMIA NERVOASĂ**

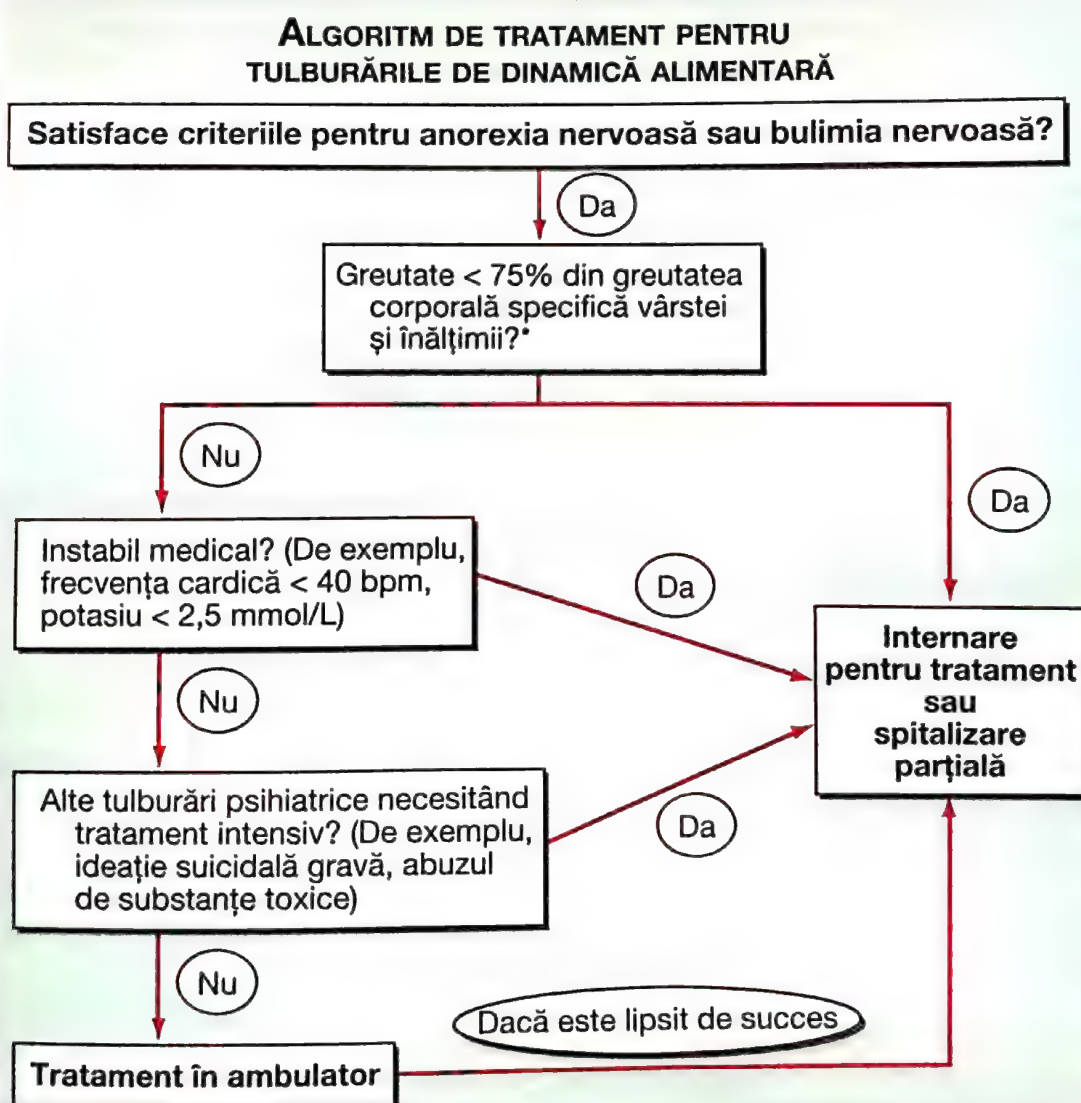
Episoade recurente de alimentație compulsivă, caracterizate prin consumul de cantități mari de alimente într-o perioadă scurtă de timp și sentimentul unui control scăzut asupra propriului comportament alimentar.

Comportament recurent inadecvat pentru a compensa alimentația compulsivă, de exemplu vărsăturile autoinduse.

Manifestarea episoadelor de alimentație compulsivă și a comportamentului compensator inadecvat de cel puțin de două ori pe săptămână în medie, pentru trei luni.

Preocupare excesivă pentru forma corpului și greutate.

**Notă:** Când criteriile de diagnostic pentru anorexie nervoasă sunt îndeplinite simultan, se pune doar diagnosticul de anorexie nervoasă.



**FIGURA 210-1** Un algoritm pentru deciziile terapeutice de bază în ceea ce privește pacienții cu anorexia nervosa sau bulimia nervosa. Bazat pe ghidurile practice ale Asociației Psihiatrice Americane pentru tratamentul pacienților cu tulburări de dinamică alimentară. \*Deși managementul în ambulator poate fi avut în vedere pentru pacienții cu anorexia nervosa cântărind mai mult de 75% din valoarea prevăzută, ar trebui să existe un prag scăzut pentru utilizarea unor intervenții mai intensive dacă scăderea ponderală a avut loc rapid sau dacă greutatea corporală este în prezent  $\leq 80\%$  din valoarea prevăzută.



anorexiei nervoase. În timpul realimentării apar ocazional complicații medicale; pacienții pot prezenta retenție de fluide tranzitorie, care, ocazional, poate determina edem periferic. Insuficiența cardiacă congestivă și dilatarea gastrică acută au fost descrise atunci când realimentarea se efectuează rapid. Creșteri modeste și trecătoare ale nivelurilor enzimelor hepatice din ser au loc ocazional. Trebuie corectate nivelurile scăzute de magneziu și fosfat. Aproximativ 5% din pacienți mor în fiecare deceniu de urmărire, fie prin înfometare cronică, fie prin suicid.

**BULIMIA NERVOASĂ** Bulimia nervoasă poate fi de obicei tratată în ambulator (Fig. 210-1). Terapia comportamentală cognitivă și fluoxetina (Prozac) reprezintă terapia de elecție în bulimia nervoasă. Doza de fluoxetin pentru bulimia nervoasă (60 mg/zi) este mai mare față de cea recomandată în mod tipic pentru depresie.

### ■ PROGNOSTIC

Prognosticul anorexiei nervoase este variabil. Un sfert până la jumătate dintre pacienți recuperează în totalitate, dar mulți pacienți prezintă dificultăți persistente în ceea ce privește menținerea greutateii corporale, depresia și tulburările aportului alimentar, inclusiv bulimia. Mortalitatea este de 5% pe decadă de urmărire, prin înfometare, tulburări electrolitice sau suicid. Prognoza pentru bulimia nervoasă este mult mai favorabilă. Recuperarea completă se produce la aproximativ 50% dintre pacienți în decurs de 10 ani; aproximativ 25% dintre pacienți prezintă simptome persistente de bulimie nervoasă, dar mortalitatea este scăzută.

Pentru mai multe informații, vezi Walsh T. B., Attia E.: Eating Disorders, cap. 79, p. 636, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 211

### Alcoolismul

Alcoolismul este o afecțiune multifactorială în care factorii genetici, biologici și socioculturali interacționează.

- *Dependența de alcool* este definită în DSM-IV ca dificultăți repetate relaționate cu alcoolul în cel puțin trei din șapte sfere de activitate, care se acumulează pe o perioadă de 12 luni; toleranța și sevrul sunt doi dintre acești șapte itemi și se asociază cu o evoluție clinică mai severă a bolii.
- *Abuzul de alcool* este definit ca probleme repetate din cauza alcoolului în oricare dintre următoarele patru arii ale vieții – social, interpersonal, legal și ocupațional – sau consumul repetat în situații riscante cum ar fi condusul unei mașini în timpul beției.

### ■ TRĂSĂTURI CLINICE

Riscul de dependență de alcool pe parcursul vieții este de aproximativ 10-15% pentru bărbați și 5-8% pentru femei. Prima problemă majoră a vieții cauzată de alcool apare de obicei în perioada de adult tânăr, urmată de perioade de exacerbări și remisiuni. Evoluția nu este lipsită de speranță; urmând tratament, între jumătate și două treimi dintre alcoolici mențin abținerea pentru mai mulți ani și, adesea, permanent. Chiar și în lipsa tratamentului formal sau a ajutorului din

partea grupurilor de autoajutorare există o șansă de cel puțin 20% de remisie spontană odată cu abținerea pe termen lung. Totuși, dacă alcoolicul continuă să bea, speranța de viață scade în medie cu 10 ani, principalele cauze ale decesului fiind: bolile cardiace, cancerul, accidentele și sinuciderea.

Screeningul pentru alcoolism este important având în vedere prevalența înaltă a acestei afecțiuni. Informațiile în ceea ce privește viața de cuplu sau probleme profesionale, probleme legale, istoric de accidente, probleme medicale, evidențierea toleranței la alcool sunt importante. Pot fi utile în practica medicală câteva chestionare standardizate, incluzând cei 10 itemi ai Testului de identificare a tulburărilor determinate de consumul de alcool (AUDIT - *Alcohol Use Disorders Identification Test*) (vezi Tabelul 211-1).

Îngrijirea medicală de rutină impune acordarea unei atenții speciale afecțiunilor potențiale legate de alcoolism, ca și alcoolismului în sine.

1. Neurologice: *blackout*-uri (episoade de amnezie temporară anterogradă, în care persoana uită total sau parțial evenimente petrecute în timpul beției), convulsii, delirium tremens, degenerare cerebelară, neuropatie, miopatie.
2. Gastrointestinale: esofagită, gastrită, pancreatită, hepatită, ciroză, hemoragie GI.
3. Cardiovasculare: hipertensiune arterială, cardiomiopatie.
4. Hematologice: macrocitoză, deficiență de acid folic, trombocitopenie, leucopenie.
5. Endocrine: ginecomastie, atrofie testiculară, amenoree, infertilitate.
6. Scheletice: fracturi, osteonecroză.
7. Cancer: de sân, oral, esofagian sau restal.

### **Intoxicația cu alcool**

Alcoolul este un depresiv al sistemului nervos central (SNC) care stimulează acut activitatea receptorilor acidului  $\gamma$ -aminobutiric (GABA), neurotransmițătorul inhibitor major al sistemului nervos. Modificări comportamentale, psiho-motorii și cognitive apar la niveluri de 0,02-0,03 g/dL (adică după ingestia a una sau două băuturi standard). „Intoxicația legală” în Statele Unite presupune o concentrație a alcoolului în sânge de cel puțin 0,08-0,10 g/dL; la alcoolemii de două ori nivelul de intoxicație legal, se poate produce somn profund, dar neodihnitor. Lipsa de coordonare, tremorul, ataxia, confuzia, stuporea, coma și chiar decesul apar la niveluri progresiv mai mari de alcool din sânge.

### **Sindromul de abțință la alcool**

Utilizarea cronică de alcool determină apariția dependenței SNC, iar semnul cel mai precoce este tremorul (scuturături sau mișcări neregulate întâmplătoare, care apare în general după 5-10 ore de la scăderea ingestiei. Acesta poate fi urmat de convulsii generalizate în primele 24-48 de ore; nu este necesară inițierea medicației anticonvulsivante. În cazul sindromului de abțință sever, apare hiperactivitate autonomă (transpirații, hipertensiune arterială, tahicardie, tahipnee, febră), însoțită de insomnie, coșmaruri, anxietate și simptome GI.

### **Delirium tremens (DT)**

Delirium tremens se referă la un sindrom grav de sevraj alcoolic acut, caracterizat prin hiperactivitate vegetativă profundă, confuzie mintală, agitație, iluzii și halucinații intense (adesea vizuale sau tactile) care debutează la 3-5 zile de la oprirea consumului de alcool. Mortalitatea este de 5-15%.

### **Encefalopatia Wernicke**

Encefalopatia Wernicke este un sindrom legat de consumul de alcool, caracterizat prin ataxie, oftalmoplegie și stare de confuzie, adeseori asociate cu



**TABELUL 211-1 TESTUL DE IDENTIFICARE A TULBURĂRILOR DATE DETERMINATE DE CONSUMUL DE ALCOOL (AUDIT)<sup>a</sup>**

Item	0 scară de 5 puncte (de la cel mai puțin la cel mai mult)
1. Cât de des consumați o băutură care conține alcool?	De la niciodată (0) la 4+ pe săptămână (4)
2. Câte băuturi care conțin alcool consumați într-o zi obișnuită?	1 sau 2 (0) la 10+ (4)
3. Cât de des consumați șase sau mai multe băuturi la o ocazie?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
4. Cât de des vi s-a întâmplat în ultimul an să nu fiți capabili să vă opriți din băut odată ce ați început?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
5. Cât de des vi s-a întâmplat în ultimul an să nu fiți capabil să vă îndepliniți sarcinile normale din cauza consumului de alcool?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
6. Cât de des vi s-a întâmplat în ultimul an să aveți nevoie de o băutură dimineață pentru a vă pune pe picioare după o perioadă de consum masiv?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
7. Cât de des vi s-a întâmplat în ultimul an să aveți un sentiment de vinovăție sau remușcări după consumul de alcool?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
8. Cât de des, în ultimul an, nu ați fost capabil să vă amintiți ce s-a întâmplat în noaptea precedentă din cauza faptului că ați consumat alcool?	De la niciodată (0) la zilnic sau aproape zilnic (4)
9. Ați fost dumneavoastră sau altcineva rănit din cauza consumului de alcool?	Nu (0), da în ultimul an (4)
10. A fost o rudă, un prieten, un doctor sau alt cadru medical îngrijorat în ceea ce privește consumul dumneavoastră de alcool sau v-a sugerat să renunțați?	Nu (0), da în ultimul an (4)

<sup>a</sup> Un scor total > 8 indică utilizare excesivă a alcoolului și o posibilă dependentă de alcool.

**Sursă:** adaptat după D. F. Reinert, G. P. Allen: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 26:272, 2002, și după M. A. Schuckit: *Drug and Alcohol Abuse: Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 6<sup>th</sup> ed., New York: Springer, 2006.

nistagmus, neuropatie periferică, semne cerebelare și hipotensiune arterială; afectarea memoriei pe termen scurt, lipsă de atenție și lăbilitate emoțională. Urmează apoi sindromul Wernicke-Korsakoff, care se caracterizează prin amnezie anterogradă și retrogradă, și confabulație. Acest sindrom este cauzat de deficiența cronică de tiamină, care produce lezarea nucleilor talamici, a corpiilor mamilari, a structurilor trunchiului cerebral și ale cerebelului.

## ■ EXAMENE DE LABORATOR

Acestea indică o anemie ușoară cu macrocitoză, deficiență de acid folic, trombocitopenie, granulocitopenie, teste funcționale hepatice modificate și nivel crescut al trigliceridelor. Cele două teste sangvine cu sensibilitate și specificitate mai mare de 60% sunt nivelul gama-glutamil transferazei (GGT) ( $> 35$  U) și al transferinei carbohidrat-deficitară (CDT) ( $> 20$  U/L sau  $> 2,6\%$ ); cele două teste combinate par mai corecte decât fiecare separat. Multe alte teste diagnostice pot indica disfuncția legată de alcool a diferitelor organe.

## TRATAMENT

### Alcoolismul

#### SINDROMUL DE ABSTINENȚĂ ACUTĂ LA ALCOOL

- Sindromul de abstenență acută la alcool se tratează cu complex de vitamine B, care include tiamină (50-100 mg i.v. sau p.o. zilnic, pentru cel puțin o săptămână) pentru a completa depozitele; dacă se suspicionează sindromul Korsakoff, se utilizează calea i.v. deoarece absorbția intestinală este afectată la alcoolici.
- Medicamentele depresante ale SNC se utilizează când sunt prezente convulsiile sau hiperactivitatea vegetativă pentru a stopa starea rapidă de sevraj la nivelul SNC și a permite o reducere mai lentă și mai controlată a substanței. Benzodiazepinele mai slabe, dar cu timp de înjumătățire lung sunt medicamentele de elecție (de exemplu, diazepam 10 mg p.o. la 4-6 ore, clordiazepoxidul 25-50 mg p.o. la 4-6 ore) deoarece ele produc nivelurile sangvine destul de stabile de medicament cu un interval larg de doze în care să funcționeze. Riscurile includ administrarea de medicament în exces și sedarea excesivă, care apar mai rar în cazul administrării de agenți cu acțiune scurtă (de exemplu, oxazepam, lorazepam).
- În cazul sindromului grav de sevraj sau al DT, sunt necesare doze mari de benzodiazepine. Trebuie urmărite cu atenție statusul hidro-electrolitic și nivelul glicemiei. Monitorizarea cardiovasculară și hemodinamică sunt esențiale deoarece colapsul hemodinamic și aritmiile cardiace nu sunt rare.
- Crizele convulsive generalizate cauzate de sevraj necesită rar intervenție farmacologică agresivă în afara celei administrate unui pacient obișnuit care prezintă sevraj, adică benzodiazepine în doze adecvate.

#### RECUPERARE ȘI ABSTINENȚĂ

##### Consiliere, educație și abordare cognitivă

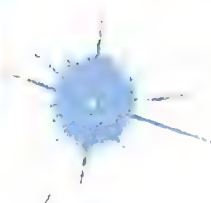
- Primul pas este ajutarea alcoolicului să obțină și să mențină un nivel motivațional ridicat față de abstenență. Acest lucru include educația despre alcoolism și învățarea familiei și/sau a prietenilor să nu-l mai protejeze pe pacient de problemele cauzate de alcool.



- Al doilea pas este ajutarea pacientului să se readapteze la viață fără a consuma alcool și restabilirea unui stil de viață funcțional prin terapie, reabilitare profesională și prin grupurile de autoajutorare cum ar fi Alcoolici Anonimi (AA).
- A treia componentă, numită *prevenția recidivei*, ajută pacientul să identifice situațiile în care este probabilă o reluare a obiceiurilor de a consuma alcool, realizează căi de combatere a acestui risc și dezvoltă strategii de adaptare care cresc șansele să revină la abținere dacă apare o recădere.
- Nu există dovezi convingătoare care să arate că reabilitarea pacientului în spital este mai eficientă ca tratarea în ambulator.

**Tratamentul medicamentos** Câteva medicamente s-au dovedit utile pentru reabilitarea pacientului alcoolic; de obicei, dacă apare un răspuns pozitiv, se continuă tratamentul șase luni.

- Medicament antagonist al opioidelor, naltrexona (50–150 mg/zi, p.o. sau o dată pe lună 380 mg) scade probabilitatea de recidivă și micșorează perioada de recădere.
- Poate fi folosit un al doilea medicament, acamprosate (2 g/zi, divizat în trei doze administrate p.o.), un inhibitor al receptorului N-metil-D-aspartat; rezultatele sunt în general similare cu cele obținute pentru naltrexonă.
- Combinația de naltrexonă și acamprosate poate fi superioară oricărui medicament folosit singur, deși nu toate studiile au aceleași rezultate.
- Disulfiramul (250 mg/zi), un inhibitor al aldehyd-dehidrogenazei, produce un efect neplăcut și potențial periculos în prezența alcoolului.



Pentru mai multe informații, vezi Schuckit M. A.: Alcohol and Alcoholism, cap. 392, p. 3546, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 212

### Abuzul de substanțe opioide

Narcoticele sau opiaceele se leagă de receptori specifici în SNC și în alte zone ale organismului. Acești receptori mediază efectele opiaceelor: analgezie, euforie, depresie respiratorie și constipație. Peptidele opioide endogene (enkefaline și endorfine) sunt liganzi naturali ai receptorilor opioizi și au rol în analgezie, memorie, învățare, mecanisme de recompensă, starea de dispoziție și toleranța la stres.

Opiaceele prototip, morfina și codeina, sunt derivate din suc de mac. Drogurile de semisinteză produse din moleculele de morfină includ: hidromorfonă (Dilauid), diacetilmorfina (heroina) și oxicodona (OxyContin). Opioidelor pur sintetice și cele înrudite cu ele includ meperidina, propoxifena, difenoxilatul, fentanilul, buprenorfina, tramadolul, metadona și pentazocina. Toate aceste substanțe produc analgezie și euforie, ca și dependență fizică atunci când sunt administrate în doze suficient de mari pentru perioade lungi de timp.

## ■ MANIFESTĂRI CLINICE

Prevalența anuală de 0,14% a dependenței de heroină în Statele Unite este de doar aproximativ o treime din rata abuzului de opiacee prescrise și este substanțial mai mică decât rata de 2% a dependenței de morfină în unele părți din Asia. Din anul 2007, opiaceele bazate pe prescripție medicală au depășit marijuana la categoria droguri ilegale, cel mai frecvent folosite inițial de adolescenți.

### Efecte acute

Efectele drogurilor opioide asupra SNC includ: sedare, euforie, percepție scăzută a durerii, o scădere a reflexului de tuse și vărsături. În doze mari, pot apărea depresie respiratorie marcată, bradicardie, mioză, stupoare și comă. În plus, adaosurile la drogurile de stradă (chinină, fenacetină, stricnină, antipirină, cofeină, lapte praf) pot produce leziuni permanente ale sistemului nervos, incluzând neuropatie periferică, ambliopie, mielopatie și leucoencefalopatie; de asemenea, pot produce o reacție asemănătoare celei alergice, caracterizată prin scăderea atenției, edem pulmonar acut și creșterea numărului de eozinofile sangvine.

### Efecte cronice

Toleranța și sevrăjul apar de obicei după 6-8 săptămâni de utilizare cronică zilnică, în funcție de doză și frecvență; cantitățile tot mai mari de medicament necesare pentru a susține efectele euforice și pentru a evita disconfortul creat de sevrăj consolidează în mod semnificativ dependența odată apărută.

### Sevrăjul

Simptomele sevrăjului includ greață, diaree, tuse, lăcrimare, midriază, rinoree, transpirații profuze, fasciculații musculare, piloerecție, febră, creșterea frecvenței respiratorii și a tensiunii arteriale. În plus, odată cu nevoia imperioasă de drog, survin dureri difuze, insomnie și căscat.

Sevrăjul cauzat de opioidele cu timp de înjumătățire mai mic, cum ar fi morfina sau heroina, determină simptome ce apar de obicei la 8-16 ore de la ultima doză; intensitatea maximă apare la 36-72 de ore după întreruperea drogului, iar sindromul acut dispare în 5-8 zile. În cazul opioidelor cu durată de acțiune mai lungă cum ar fi metadona, simptomele apar timp la câteva zile de la ultima doză, pot să atingă maximul în 7-10 zile în unele cazuri și durează câteva săptămâni.

## TRATAMENT

### Abuzul de substanțe opioide

#### SUPRADOZA

- Dozele mari de opioide, fie că sunt luate cu scop de sinucidere, fie accidental – când puterea lor este calculată greșit, sunt potențial letale. Toxicitatea apare imediat după administrarea i.v. și cu o întârziere variabilă după ingestia orală. Simptomele include mioză, respirații superficiale, bradicardie, hipotermie, stare de stupoare sau comă.
- Primul pas în tratamentul unei supradoze este susținerea semnelor vitale, folosindu-se intubarea pacientului dacă este necesară.
- Se administrează naloxonă, un antagonist narcotic, în doză de 0,4-2 mg i.v. sau i.m.; răspunsul ar trebui să apară în 1-2 minute; repetarea dozelor poate fi necesară la 24-72 de ore, în funcție de medicamentul opiaceu.



## SEVRAJUL

- Opiaceele cu durată lungă de acțiune (de exemplu, metadona sau buprenorfina) se pot utiliza în tratamentul sevrajului și pentru detoxificare prin reducerea treptată a dozei pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni. Buprenorfina produce doar câteva simptome de sevraj în comparație cu metadona, dar nu pare să conducă la rezultate mai bune.
- Unii agonști  $\alpha_2$ -adrenergici sunt folosiți pentru ameliorarea simptomelor sevrajului și detoxificare prin reducerea activității noradrenergice centrale. În acest scop, sunt utilizate în mod obișnuit clonidina și lofexidina p.o., în trei sau patru doze pe zi. Rata de reușită este similară metadonei.
- O procedură rapidă de dezintoxicare constă în administrarea de naltrexonă în combinație cu un agonist  $\alpha_2$ -adrenergic. Rata vindecării este înaltă, dar abordarea este controversată din cauza riscurilor medicale și chiar a mortalității asociate cu aceasta.

## TRATAMENT DE ÎNTREȚINERE CU OPIOIDE

- Programul de întreținere cu metadonă reprezintă o strategie de tratament utilizată pe scară largă în managementul dependenței de opiacee. Metadona este un opioid cu acțiune lungă, a cărui doză optimă este de 80-150 mg/zi (doza-țintă fiind obținută prin creșteri atente și lente de-a lungul timpului).
- Un medicament alternativ folosit pentru tratamentul de întreținere este buprenorfina, un agonist parțial. Buprenorfina prezintă câteva avantaje, inclusiv pericolul scăzut de supradoză, dezintoxicare mai ușoară decât în cazul metadonei și probabil plafonarea efectului, astfel încât dozele mai mari nu cresc gradul de euforie. În SUA, medicii generaliști pot prescrie buprenorfină; acest lucru îmbunătățește accesul și calitatea tratamentului.

## ANTAGONIȘTII OPIOIZI ÎN TRATAMENTUL DEPENDENȚEI DE OPIOIDE

- Argumentarea este că blocarea acțiunii opiaceelor autoadministrate ar trebui să elimine în cele din urmă obiceiul, dar majoritatea pacienților nu acceptă tratamentul.
- Naltrexona poate fi administrată de trei ori pe săptămână (doză de 100-150 mg); în prezent, este disponibilă și o formă depot pentru injecție lunară, care a îmbunătățit aderența, reținerea și scăderea utilizării de opioide.

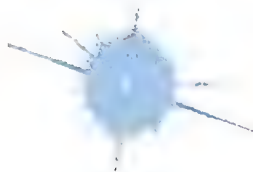
## PROGRAMELE ANTI-DROG

- Programele de tratament fără medicație la pacientul internat, la domiciliu sau ambulator au demonstrat rezultate mai slabe la 1-5 ani în comparație cu farmacoterapia; excepție fac programele care presupun locuirea pe termen lung (de obicei 6-18 luni) într-o comunitate terapeutică, ceea ce necesită implicarea completă în acest sistem.

## ■ PROFILAXIE

Profilaxia abuzului de opiacee este o provocare extrem de importantă pentru medici. Sursele de opiacee pentru cei 9 000 de adolescenți din SUA care sunt utilizatori zilnici sunt de cele mai multe ori membrii familiei, nu vânzătorii de droguri sau Internetul. Cu excepția pacienților în stadii terminale de boală, medicii ar trebui să monitorizeze cu atenție folosirea opioidelor de către pacienții lor,

să mențină cele mai mici doze care pot controla durerea și să administreze opioidele pe o perioadă cât mai scurtă, doar atâta timp cât nivelul durerii justifică administrarea. Pacienții trebuie să înlăture orice opiaceu rămas după tratament. Medicii trebuie să fie vigilenți în ceea ce privește propriul risc de a abuza și dezvoltarea dependență de opioide și să nu-și prescrie niciodată aceste droguri singuri.



Pentru mai multe informații, vezi Kosten T. R.: Opioid Drug Abuse and Dependence, cap. 393, p. 3552, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 213

## Screeningul de rutină al bolilor

Scopul principal al îngrijirii sănătății este de a preveni îmbolnăvirea sau de a detecta boala suficient de devreme pentru ca tratamentul să fie eficient. În general, screeningul este mai eficace când este aplicat tulburărilor relativ comune, cu încărcătură patologică și perioadă de latență mari. Detectarea precoce a bolii reduce atât morbiditatea, cât și mortalitatea; totuși screeningul indivizilor asimptomatici prezintă un anumit risc. Rezultatele fals-pozitive pot duce la efectuarea de examene de laborator și proceduri invazive inutile și pot opri anxietatea pacientului. Pentru a evalua mai bine câștigul potențial al intervențiilor de screening și profilaxie, s-au trasat niște repere:

- Numărul necesar de subiecți analizați pentru a modifica rezultatul la un singur individ
- Impactul absolut al screeningului asupra bolii (de exemplu, vieți salvate la 1 000 de indivizi analizați)
- Impactul relativ al screeningului asupra evoluției bolii (de exemplu, procentul de reducere a deceselor)
- Costul pe an de viață salvată
- Creșterea speranței de viață pentru o populație

Recomandările prezente includ performanțele examinării medicale de rutină la fiecare 1-3 ani înainte de vârsta de 50 de ani și anual după această vârstă. Anamneza trebuie să includă medicamentele administrate, alergiile, istoricul vaccinarilor, alimentația, consumul de alcool, fumatul, practicile sexuale, respectarea normelor de securitate (de exemplu, folosirea centurilor de siguranță în mașină, purtarea căștii de protecție pe bicicletă, posesia de arme de foc etc.) și antecedente heredocolaterale complete. Măsurătorile de rutină trebuie să includă: înălțimea, greutatea, indicele de masă corporală și tensiunea arterială. De asemenea, screeningul trebuie să ia în considerare violența domestică și depresia.

Consilierea oferită de un profesionist medical trebuie efectuată în cadrul controalelor medicale. Fumatul, consumul de alcool, dieta și activitatea fizică reprezintă majoritatea factorilor care influențează decesele ce pot fi prevenite. În timp ce modificările comportamentale sunt dificil de obținut, trebuie subliniat faptul că studiile au demonstrat că o consiliere chiar de scurtă durată (< 5 minute) în ceea ce privește fumatul, efectuată de medic în timpul controlului de rutină, a determinat o rată semnificativă a stopării fumatului pe termen lung. De asemenea, în timpul controalelor profilactice, pacientul trebuie instruit asupra metodelor de autoexaminare (de exemplu, a tegumentelor, a sânilor, a testiculelor).

Cauzele principale ale mortalității în funcție de vârstă și a strategiilor profilactice corespunzătoare sunt enumerate în [Tabelul 213-1](#). Recomandările formale ale U. S. Preventive Services Task Force sunt listate în [Tabelul 213-2](#).

**TABELUL 213-1 CAUZE DE MORTALITATE LEGATE DE VÂRSTĂ ȘI OPȚIUNI PROFILACTICE CORESPUNZĂTOARE**

Grupa de vârstă	Cauze de mortalitate legate de vârstă	Intervenții profilactice de screening de luat în considerare pentru fiecare populație specifică
15-24	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Accident</li> <li>2. Crimă</li> <li>3. Suicid</li> <li>4. Neoplasm</li> <li>5. Boală cardiacă</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consiliere în ceea ce privește purtarea de rutină a centurilor în automobile, cască de protecție pentru bicicletă/motocicletă/toate vehiculele de teren (1)</li> <li>• Sfaturi pentru dietă și exerciții fizice (5)</li> <li>• Se discută despre pericolele consumului de alcool în conducerea automobilului, în practicarea înotului, în plimbarea cu barca (1)</li> <li>• Se verifică statusul vaccinărilor (anti-tetanic, difteric, pertussis, hepatită B, MMR, varicelă, meningită, HPV)</li> <li>• Se întreabă pacientul despre folosirea și/sau posesia armelor de foc (2, 3)</li> <li>• Evaluarea istoricului de abuz de substanțe, inclusiv alcoolul (2, 3)</li> <li>• Screening pentru violența domestică (2, 3)</li> <li>• Screening pentru depresie și/sau idei suicidale/de omucidere (2, 3)</li> <li>• Frotiu Papanicolau pentru screeningul cancerului de col uterin, discuții despre profilaxia BTS (4)</li> <li>• Recomandări pentru autoexaminarea tegumentelor, a sânilor și a testiculelor (4)</li> <li>• Recomandări pentru evitarea expunerii la radiații ultraviolete și pentru folosirea ecranantelor solare (4)</li> <li>• Măsurarea tensiunii arteriale, a înălțimii, a greutateii și a indexului de masă corporală (5)</li> <li>• Se discută riscurile fumatului asupra sănătății, se pune accent pe probleme cosmetice și economice pentru a îmbunătăți rata de renunțare în rândul tinerilor fumatori (4, 5)</li> <li>• Pentru femeile active sexual, se face screening pentru <i>Chlamydia</i> și se dau sfaturi pentru folosirea metodelor de contracepție</li> <li>• Testarea pentru infecția cu HIV, hepatită B și sifilis în cazul comportamentelor sexuale periculoase sau antecedente de boală cu transmitere sexuală</li> </ul>



**TABELUL 213-1 CAUZE DE MORTALITATE LEGATE DE VÂRSTĂ ȘI OPTIUNI PROFILACTICE CORESPUNZĂTOARE (CONTINUARE)**

Grupa de vârstă	Cauze de mortalitate legate de vârstă	Intervenții profilactice de screening de luat în considerare pentru fiecare populație specifică
25-44	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Accident</li> <li>2. Neoplasm</li> <li>3. Boală cardiacă</li> <li>4. Suicid</li> <li>5. Omucidere</li> <li>6. HIV</li> </ol>	<p><i>Ca mai sus plus următoarele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reexaminarea statului de fumător, la fiecare vizită se încurajează renunțarea la fumat (2, 3)</li> <li>• Se obțin detalii despre antecedentele heredocolaterale de cancer și se începe de timpuriu programul de screening/profilaxie dacă există risc crescut de cancer (2)</li> <li>• Se evaluează toți factorii de risc pentru boli cardiace (inclusiv screening pentru diabet zaharat și hiperlipidemie) și se ia în considerare profilaxia cu aspirină la pacienții cu risc de eveniment cardiac &gt; 3% pe 5 ani</li> <li>• Evaluare pentru abuz de alcool, factori de risc pentru hepatitele virale sau alte afecțiuni hepatice cronice</li> <li>• Se începe screeningul pentru cancer de sân cu mamografie, la vârsta de 40 de ani (2)</li> </ul>
45-64	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neoplasm</li> <li>2. Boală cardiacă</li> <li>3. Accident</li> <li>4. Diabet zaharat</li> <li>5. Boală cerebrovasculară</li> <li>6. Boală cronică a căilor respiratorii inferioare</li> <li>7. Boală hepatică cronică și ciroză</li> <li>8. Suicid</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se ia în considerare screeningul pentru cancer de sân cu efectuarea unui tușeu rectal și PSA la vârsta de 50 de ani (mai devreme la pacienții cu antecedente heredocolaterale sau la cei de origine africană) (1)</li> <li>• La vârsta de 50 de ani, se începe screeningul pentru cancer colorectal fie cu testarea hemoragiei oculte în scaun, fie cu sigmoidoscopie pe tub flexibil sau colonoscopie (1)</li> <li>• Se reevaluează statusul vaccinărilor la vârsta de 50 de ani, acordându-se atenție specială vaccinărilor anti-<i>Streptococcus pneumoniae</i>, anti-gripal, antitetanos și antihepatită</li> <li>• Se ia în considerare screeningul pentru boala coronariană la pacienții cu risc crescut (2, 5)</li> </ul>

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 213-1 CAUZE DE MORTALITATE LEGATE DE VÂRSTĂ ȘI OPȚIUNI PROFILACTICE CORESPUNZĂTOARE (CONTINUARE)**

Grupa de vârstă	Cauze de mortalitate legate de vârstă	Intervenții profilactice de screening de luat în considerare pentru fiecare populație specifică
≥65	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Boală cardiacă</li> <li>2. Neoplasm</li> <li>3. Boală cerebro-vasculară</li> <li>4. Boală cronică a căilor respiratorii inferioare</li> <li>5. Boala Alzheimer</li> <li>6. Gripa și pneumonia</li> <li>7. Diabet zaharat</li> <li>8. Boală renală</li> <li>9. Accidente</li> <li>10. Septicemia</li> </ol>	<p><i>Ca mai sus plus următoarele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reexaminarea statului de fumător, la fiecare vizită se încurajează renunțarea la fumat (1, 2, 3)</li> <li>• O ecografie pentru AAA la bărbații cu vârsta 65-75 de ani care au fumat</li> <li>• Se ia în considerare testarea funcțională pulmonară pentru toți fumătorii pe termen lung cu scopul de a evalua dezvoltarea bolii pulmonare obstructive cronice (4, 6)</li> <li>• Se vaccinează toți fumătorii în vârstă de 50 de ani împotriva gripei și a <i>S. pneumoniae</i> (6)</li> <li>• Screening pentru osteoporoză la toate femeile în postmenopauză (și toți bărbații cu factori de risc)</li> <li>• Se reexaminează statusul vaccinelor la vârsta de 65 de ani, în special antigripal și anti-<i>S. pneumoniae</i> (4,6)</li> <li>• Screening pentru demență și depresie (5)</li> <li>• Screening pentru tulburări de vedere și auz, probleme legate de siguranța în casă și abuz de orice tip (9)</li> </ul>

**Notă:** numerele din paranteze se referă la zona de risc din coloana mortalității influențată de intervenția specificată.

**Abrevieri:** AAA, anevrism aortic abdominal; BTS, boli cu transmitere sexuală; HPV, papilomavirusul uman; MMR, vaccin antirujeolic, antiparotidă epidemică, antirubeolă; PSA, antigen prostatic specific.

În completarea recomandărilor generale aplicabile tuturor persoanelor, screeningul pentru boli specifice și măsurile profilactice trebuie individualizate pe baza istoricului familial, a istoricului de călătorie și a istoricului ocupațional. De exemplu, când există antecedente heredocolaterale puternice de cancer de sân, colon sau prostată, este prudent să se inițieze screeningul cu aproximativ 10 ani înainte de vârsta la care cel mai tânăr membru al familiei a dezvoltat cancer.

Recomandări specifice pentru profilaxia bolilor pot fi găsite în următoarele capitole: „Vaccinările și sfaturi pentru călătorii” (Cap. 214), „Profilaxia bolilor cardiovasculare” (Cap. 215), „Profilaxia și detectarea precoce a cancerului” (Cap. 216), „Renunțarea la fumat” (Cap. 217) și „Sănătatea femeilor” (Cap. 218).



**TABELUL 213-2** INTERVENȚII PREVENTIVE CLINICE PENTRU ADULȚII CU RISC NORMAL, RECOMANDATE DE U. S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE

Test sau afecțiune	Populație <sup>a</sup> , ani	Frecvență
Tensiune arterială, înălțime și greutate	> 18	Periodic
Colesterol	Bărbați: > 35 Femei: > 45	La fiecare 5 ani La fiecare 5 ani
Depresie	> 18	Periodic <sup>b</sup>
Diabet zaharat	> 45 sau mai devreme, dacă există factori de risc adiționali	La fiecare 3 ani
Frotiu Papanicolau <sup>c</sup>	În decurs de 3 ani de la debutul vieții sexuale sau între 21 și 65 de ani	La fiecare 1-3 ani
<i>Chlamydia</i>	Femei 18-25	La fiecare 1-2 ani
Mamografie <sup>a</sup>	Femei: > 50 <sup>d</sup>	La fiecare 1-2 ani
Cancer colorectal <sup>a</sup>	>50	
Testul hemoragiei oculte în scaun și/sau sigmoidoscopie sau colonoscopie		Anual La fiecare 5 ani La fiecare 10 ani
Osteoporoză	Femei > 66; > 60 dacă există factori de risc	Periodic
Anevrism de aortă abdominală (ecografie)	Bărbați: 65-75 care au fumat	O dată
Consum de alcool	> 18	Periodic
Vedere, auz	> 65	Periodic
Vaccinări la adulți		
Anti-tetanos-difterie (Td)	> 18	La fiecare 10 ani
Anti-varicelă (VZV)	Doar la persoanele susceptibile, > 18	Două doze
Anti-zona zoster	> 60	O doză
Anti-rujeolă-parotidită epidemică-rubeolă	Femei de vârstă reproductivă	O doză
Anti-pneumococic	> 65	O doză
Anti-gripal	> 50	Anual
Anti-papilomavirusul uman (HPV)	Până la vârsta de 26 de ani	Dacă nu a fost administrat anterior

<sup>a</sup> Screeningul se efectuează mai timpuriu și mai frecvent când există antecedente familiale evidente. Studiile controlate, randomizate au demonstrat că testul hemoragiei oculte în scaun determină o reducere cu 15-30% a mortalității prin cancer de colon. Deși nu s-au realizat trialuri randomizate pentru sigmoido- și colonoscopie, studiile caz-control au arătat o eficacitate similară sau mai mare a acestui test.

<sup>b</sup> În cazul în care personalul pentru susținere este disponibil.

<sup>c</sup> În viitor, frecvența realizării frotiului Papanicolau va fi influențată de testarea HPV și de vaccinul anti-HPV.

Unii specialiști recomandă mamografia începând cu vârsta de 40 de ani.

**Notă:** testarea antigenului prostatic specific (PSA) îmbunătățește detectarea cancerului de prostată în stadii timpurii, dar nu există dovezi care să demonstreze îmbunătățirea evoluției. Unele organizații profesionale recomandă testarea PSA, care este larg utilizată în practica medicală clinică, dar nu este recomandată în mod curent de U. S. Preventive Services Task Force.

**Sursă:** adaptat după U. S. Preventive Services Task Force, *Guide to Clinical Prevention Services*, 2010-2011, [www.ahrq.gov/clin/pocketetgd.htm](http://www.ahrq.gov/clin/pocketetgd.htm).

Pentru mai multe informații vezi Martin G. J.: Screening and Prevention of Disease, cap. 4, p. 29, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 214

### Vaccinările și recomandări pentru călătorie

#### VACCINAREA

Doar câteva intervenții medicale ale secolului trecut pot rivaliza cu efectul pe care vaccinările le-au avut asupra longevității, a costurilor de îngrijire și a calității vieții.

#### EFECTELE VACCINURILOR

- Vaccinurile au atât un impact direct (protejează individul vaccinat împotriva infecțiilor), cât și efecte indirecte (reduc transmiterea agenților infecțioși de la persoana vaccinată la ceilalți indivizi).
- *Programele de vaccinare* încearcă să controleze, să elimine sau să eradicaze o boală infecțioasă.
  - *Programele de control* limitează efectele perturbatoare asociate cu o epidemie într-o anumită arie geografică.
  - *Programele de eliminare* necesită un blocaj în transmiterea locală susținută a unei infecții într-o zonă geografică dată, cu posibilitatea importului de cazuri sporadice din alte zone, impunând intervenții ulterioare.
  - *Programele de eradicare* sunt considerate reușite dacă eliminarea bolii poate fi susținută fără intervenții ulterioare. Variola este singura boală prevenită prin vaccinare care a fost eradicată pe tot globul; se fac eforturi considerabile pentru eradicarea poliomielitei.

#### STANDARDELE PRACTICE DE IMUNIZARE

- În Fig. 214-1 sunt redate schemele de vaccinare pentru diferite grupe de vârstă.
- Înainte de vaccinare, pacienții trebuie să fie testați pentru contraindicații (afecțiuni care cresc substanțial riscul de reacții adverse grave) și precauții (afecțiuni care pot crește riscul de producere a unui eveniment advers ce poate compromite capacitatea unui vaccin de a declanșa efect imun). În Tabelul



214-1 sunt redată contraindicațiile și precauțiile pentru cele mai frecvent utilizate vaccinuri la adulți.

- Un prospect cu informații despre vaccin trebuie să însoțească fiecare recipient cu vaccin; acestea sunt valabile online pe [www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines) și [www.immunize.org/vis/](http://www.immunize.org/vis/). (Acest ultim site include și traducerea în diferite limbi).
- În SUA, orice efect advers care apare după vaccinare și care poate fi sau nu poate fi legat de vaccinare trebuie raportat la Vaccine Adverse Event Reporting System ([www.vaers.hhs.gov](http://www.vaers.hhs.gov)).

## RECOMANDĂRI PENTRU PERSOANELE CARE CĂLĂTORESC

Persoanele care călătoresc trebuie să cunoască riscurile diferite în ceea ce privește sănătatea ce pot fi asociate cu destinația respectivă. Informații despre riscurile specifice fiecărei zone pot fi obținute din publicația CDC *Health Information for International Travel*, care este disponibilă pe [www.cdc.gov/travel](http://www.cdc.gov/travel).

Persoanele care vor călători într-o anumită zonă trebuie să consulte un medic înainte de plecare.

Deși infecțiile contribuie substanțial la morbiditate printre persoanele care călătoresc, ele reprezintă doar aproximativ 1% dintre decese; spre deosebire de acestea, accidentele (de exemplu, accidentele de automobil, înecul sau accidentele de avion) reprezintă cauza a 22% dintre decese.

## VACCINĂRILE PENTRU PERSOANELE CARE CĂLĂTORESC

Pentru persoanele care călătoresc, se recomandă trei tipuri de vaccinări:

- Vaccinările de rutină (vezi Fig. 214-1) sunt necesare indiferent de călătorie. Cu toate acestea, călătorii din Statele Unite trebuie să fie siguri că au vaccinările de rutină actualizate deoarece anumite afecțiuni (de exemplu, difteria, tetanosul, poliomielite, rujeola) pot fi dobândite mult mai probabil în afara SUA.
- Vaccinările necesare (de exemplu, pentru febra galbenă) sunt obligatorii prin reguli internaționale pentru a intra în anumite zone.
- Vaccinările recomandate (de exemplu, pentru hepatita A, febra tifoidă) trebuie efectuate, deoarece ele protejează călătorii împotriva unor afecțiuni cu risc crescut de achiziție. Tabelul 214-2 enumeră vaccinările necesare sau recomandate persoanelor care călătoresc.

## PROFILAXIA MALARIEI ȘI A ALTOR INFECȚII TRANSMISE DE INSECTE

- Chimioprofilaxia împotriva malariei și alte măsuri profilactice sunt recomandate pentru persoanele care călătoresc în zone endemice, în special din cauză că aproximativ 50% dintre acestea sunt compliante la recomandările pentru profilaxia malariei.
- Schemele chimioprofilactice includ: clorochina, doxiciclina, atavaquone-proguanil sau meflochină.
- În SUA, 90% dintre infecțiile cu *Plasmodium falciparum* apar la persoane care se întorc (sau imigrează) din Africa și Oceania.
- Destinația este utilă pentru a alege tratamentul medicamentos specific (de exemplu, dacă sunt prezente *P. falciparum* rezistente la clorochină), ca și preferințele și antecedentele medicale ale persoanei care călătorește.
- Măsurile personale de protecție împotriva înțepăturilor de țânțari [de exemplu, utilizarea de insectifuge cu DEET (25-50%), plase pentru paturi impregnate cu permethrin și zonele de dormit ecranate], în special între amurg și dimineață, pot preveni malaria și alte afecțiuni transmise de insecte (de exemplu, febra Dengă).

### Schema de vaccinare obligatorie

Fiecare țară are elaborat un program național de vaccinare care este obligatoriu pentru toată populația și este efectuat gratuit.

În România, calendarul de vaccinare cuprinde următoarele vaccinuri:

#### BCG

(profilaxia primară a tuberculozei);

#### DTP

(vaccin împotriva difteriei, a tetanosului și a tusei convulsive);

#### DT

(vaccin împotriva difteriei și a tetanosului);

#### VPOT

(vaccin împotriva poliomielitei);

#### HepB

(vaccin antihepatită B);

#### MMR

(vaccin împotriva rujeolei, a parotiditei epidemice și a rubeolei).

### Vaccinurile opționale

Se fac în completarea celor obligatorii, iar costul este suportat de persoana vaccinată:

- Hib (vaccinul împotriva *Haemophilus influenzae* tip b – este obligatoriu la copii în majoritatea țărilor din Uniunea Europeană, dar nu și în România);
  - vaccinarea antivariceloasă
  - vaccinarea antihepatită A
    - antigripală
    - antipneumococică



**Schema de vaccinare între 0 și 6 ani**

Vârstă	Schemă
La naștere	Engerix/Euvax + BCG
2 luni	HexaCima
3 luni	Antipneumococic
4 luni	Pentaxim
5 luni	Antipneumococic
6 luni	HexaCima
7 luni	
9 luni	
12 luni	Pentaxim + Priorix (MMR)
1 an și 3 luni	
1 an și 4 luni	
1 an și 4-6 luni	Antipneumococic
1 an și 10 luni	
2 ani	
2 ani și o lună	
6 ani	Imovax Polio (în școală)

**FIGURA 214-1** Scheme de vaccinare pe grupe de vârstă.

### Schema de vaccinare între 7 și 26 de ani

Vârstă	Schema	Schema de vaccinare alternativă (opțională)
Clasa I (7 ani)	Priorix+dT	Priorix
Clasa 0/clasa a III-a (6/9 ani)	Imovax Polio	
Clasa a VIII-a (14 ani)	dT +/- Rubeolic	
11-14 ani (limita: 26 de ani)		HPV (papilomavirusul uman – cancer de col uterin) 0 și 6 luni (2 doze)
Peste 16 ani		HPV (papilomavirusul uman – cancer de col uterin) 0, 1 și 6 luni (3 doze)
Peste 16 ani		Hep B (Hepatita B) Adult (dacă nu s-a administrat anterior) 0, 1 și 6 luni sau 0, 2 și 6 luni (3 doze)
Schema mixtă (0-1-6 luni) (0-2-6 luni)		0 – Twinrix (A+B) La 1 lună – Engerix B La 6 luni – Twinrix (A + B)
Antihepatită A (se administrează dacă nu există dovada trecerii prin boală – anticorpi prezenți)		2 doze la interval de 6 luni
Antihepatită B		3 doze (0, 1 și 6 luni)



## Schema de vaccinare pentru adulți

Vaccin	16-64 de ani	≥ 65 de ani
Antigripal	Anual	Anual
Antihepatită A (se administrează dacă nu există dovada trecerii prin boală – anticorpi prezenți)	2 doze la interval de 6 luni	2 doze la interval de 6 luni
Antihepatită B	3 doze (0, 1 și 6 luni)	3 doze (0, 1 și 6 luni)
Schema mixtă (0-1-6 luni) (0-2-6 luni)	0 – Twinrix (A+B) La o lună- Engerix B La 6 luni – Twinrix (A + B)	0 – Twinrix (A+B) La o lună – Engerix B La 6 luni – Twinrix (A + B)
Antipneumococic	1 doză	1 doză la 5 ani (Trebuie acordată atenție grupelor de risc: BPOC, cardiaci, diabetici, splenectomi-zați, imunodeprimați)
Varicelă	1 doză	1 doză (Trebuie acorda- tă atenție pacienților imunodeprimați)
HPV	3 doze (0, 1 și 6 luni până la vârsta de 45 de ani)	–
Td În cazul în care antece- dentele vaccinale nu sunt clare, în caz de plăgi tetanigene (înțepături, tăieturi în obiecte rugini- te etc. ) Se administrează vaccinul obligatoriu	Vaccinare la in- terval de 10 ani Pentru gravide: revaccinare la fie- care sarcină	-
Antimeningococic (Meningococ A+C)	1 doză	1 doză

**TABELUL 214-1 CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII PENTRU CELE MAI FRECVENTE VACCINURI FOLOSITE LA ADULT**

Vaccin	Contraindicații și precauții
Toate vaccinurile	<p><b>Contraindicații</b></p> <p>Reacții alergice severe (de exemplu, șoc anafilactic) după un vaccin anterior sau la o componentă a vaccinului</p> <p><b>Precauții</b></p> <p>Boală acută moderată sau severă, cu sau fără febră; vaccinarea se amână până la vindecarea bolii respective</p>
Td	<p><b>Precauții</b></p> <p>SGB în interval de 6 săptămâni de la o doză anterioară de vaccin care conține TT</p> <p>Antecedente de reacție de hipersensibilitate tip Arthus după o doză anterioară de vaccin care conține TT; se amână vaccinarea <math>\geq 10</math> ani de la ultima doză de vaccin</p>
Tdap	<p><b>Contraindicații</b></p> <p>Antecedente de encefalopatie (de exemplu, comă sau convulsii prelungite) care nu poate fi atribuită altei cauze identificabile în interval de 7 zile de la administrarea vaccinului cu component pertussis, de exemplu DTaP sau Tdap</p> <p><b>Precauții</b></p> <p>SGB în interval de 6 săptămâni de la o doză anterioară de vaccin care conține TT</p> <p>Afecțiune neurologică instabilă (de exemplu, evenimente cerebrovasculare și sindroame encefalopatice acute)</p> <p>Antecedente de reacție de hipersensibilitate tip Arthus după o doză anterioară de vaccin care conține TT și/sau DT, inclusiv MCV4; se amână vaccinarea <math>\geq 10</math> ani de la ultima doză de vaccin</p> <p>Sarcină</p>
HPV	<p><b>Contraindicații</b></p> <p>Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la fungi (pentru Gardasil)</p> <p><b>Precauții</b></p> <p>Sarcina. Dacă sarcina este depistată după inițierea seriei de vaccinuri, se întrerupe schema de 3 doze și se reia după naștere. Dacă s-a administrat o doză de vaccin în timpul sarcinii, nu este necesară nicio intervenție.</p>
MMR	<p><b>Contraindicații</b></p> <p>Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la gelatină<sup>a</sup> sau neomicină</p>



**TABELUL 214-1 CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII PENTRU CELE MAI FRECVENTE VACCINURI FOLOSITE LA ADULT (CONTINUARE)**

Vaccin	Contraindicații și precauții
MMR (continuare)	<p>Sarcina</p> <p>Imunodeficiență severă cunoscută (de exemplu, tumori solide sau neoplasme sangvine; chimioterapie; imunodeficiență congenitală; tratament imunosupresiv pe termen lung, pacient cu sistem imunitar compromis din cauza infecției cu HIV)</p> <p><b>Precauții</b></p> <p>Persoana a primit recent (în ultimele 11 luni) produse de sânge cu conținut de anticorpi</p>
Varicela	<p><b>Contraindicații</b></p> <p>Sarcina</p> <p>Imunodeficiență severă cunoscută</p> <p>Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la gelatină<sup>a</sup> sau neomicină</p> <p><b>Precauții</b></p> <p>Persoana a primit recent (în ultimele 11 luni) produse de sânge cu conținut de anticorpi</p>
Gripă, vaccin injectabil, trivalent	<p><b>Contraindicații</b></p> <p>Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la ouă<sup>b</sup></p> <p><b>Precauții</b></p> <p>Antecedente de SGB în interval de 6 săptămâni de la o doză anterioară de vaccin antigripal</p> <p>Sarcina <i>nu</i> constituie contraindicație sau precauție. Acest vaccin poate fi administrat femeilor care rămân gravide în timpul sezonului de gripă</p>
Gripă, viu, atenuat	<p><b>Contraindicații</b></p> <p>Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la ouă<sup>b</sup></p> <p>Vârsta <math>\geq 50</math> de ani</p> <p>Sarcina</p> <p>Imunosupresia, inclusiv cea cauzată de medicație sau de infecția cu HIV, imunodeficiență severă cunoscută (de exemplu, tumori solide sau neoplasme sangvine, chimioterapie, imunodeficiență congenitală; tratament imunosupresiv pe termen lung la pacient cu sistem imunitar compromis din cauza infecției cu HIV)</p> <p>Unele afecțiuni medicale cronice, de exemplu diabet zaharat, boală pulmonară cronică (inclusiv astmul bronșic), boală cardiovasculară cronică (cu excepția hipertensiunii arteriale), boli renale, hepatice, neurologice/neuromusculare, hematologice sau metabolice</p> <p>Contact apropiat cu pacienți imunocompromiși sever care necesită mediu protector (de exemplu, izolare în secția de transplant medular)</p>

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 214-1 CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII PENTRU CELE MAI FRECVENTE VACCINURI FOLOSITE LA ADULT (CONTINUARE)**

Vaccin	Contraindicații și precauții
Gripă, viu, atenuat (continuare)	<p>Contactul apropiat cu pacienți cu grad mai mic de imunosupresie (de exemplu, persoane tratate cu chimioterapice sau radioterapie care nu au fost îngrijite într-un mediu protector; pacienți infectați cu HIV) <i>nu</i> constituie contraindicație sau precauție</p> <p><b>Precauții</b></p> <p>Antecedente de SGB în interval de 6 săptămâni de la o doză anterioară de vaccin antigripal</p>
Pneumococi, polizaharidic	Nu există
Hepatita A	<p><b>Precauții</b></p> <p>Sarcina</p>
Hepatita B	<p><b>Contraindicații</b></p> <p>Antecedente de reacție de hipersensibilitate imediată la fungi</p>
Meningococic conjugat	<p><b>Contraindicații</b></p> <p>Vârsta &gt; 55 de ani (este aprobat pentru administrare numai la persoane cu vârsta între 2 și 55 de ani)</p> <p>Antecedente de reacție alergică severă la cauciuc natural uscat (latex) sau la vaccinuri care conțin DT</p> <p><b>Precauții</b></p> <p>Antecedente de SGB</p>
Meningococic, polizaharidic	<p><b>Contraindicații</b></p> <p>Antecedente de reacție alergică severă la cauciuc natural uscat (latex)</p>
Zona zoster	<p><b>Contraindicații</b></p> <p>Vârsta &lt; 60 de ani</p> <p>Sarcina</p> <p>Imunodeficiență severă cunoscută</p> <p>Antecedente de hipersensibilitate de tip imediat la gelatină<sup>a</sup> sau neomicină</p>

<sup>a</sup> La persoanele cu antecedente de reacție anafilactică la gelatină sau produse care conțin gelatină, se impune prudență extremă în administrarea vaccinurilor MMR, antivaricelă și antizoster. Înainte de administrare, trebuie luată în considerare efectuarea testului cutanat de sensibilitate la gelatină. Cu toate acestea, nu au fost publicate protocoale specifice în acest scop.

<sup>b</sup> Pentru persoanele cu alergii la ouă, au fost publicate protocoale pentru administrarea în siguranță a vaccinului antigripal. Vezi referințele 222-224 în Fiore A. E. și colab.: MMWR Recomm Rep 57:1, 2008.

**Abrevieri:** DT, toxina difterică; DTaP, difterie, tetanus și pertussis; HPV, papiloma virusul uman; MMR, rujeolă, parotidită epidemică, rubeolă; SGB, sindrom Guillain-Barré; Td, toxină tetanică și difterică; Tdap, TT, toxină tetanică și difterică, și pertussis aceluilar; TT, toxină tetanică.



**TABELUL 214-2 VACCINURI FRECVENT ADMINISTRATE PERSOANELOR CARE CĂLĂTORESC**

Vaccin	Seria primară	Interval de rapel
Holeră, viu oral (CVD 105 HgR)	o doză	6 luni
Hepatită A (Havrix), 1440 enzyme immunoassay U/mL	2 doze, la interval de 6-12 luni, i.m.	Nu este necesar
Hepatită A (VAQTA, AVAXIM < EPAXAL)	2 doze, la interval de 6-12 luni, i.m.	Nu este necesar
Hepatită A/B, combinat (Twinrix)	3 doze la 0, 1 și 6-12 luni sau 0, 7 și 21 de zile plus rapel la un an, i.m.	Nu este necesar, excepție 12 luni (o singură dată, pentru schema accelerată)
Hepatită B (Engerix B): schemă accelerată	3 doze la 0, 1 și 2 luni sau 0, 7 și 21 de zile plus rapel la un an, i.m.	12 luni, o singură dată
Hepatită B (Engerix B sau Recombivax): schemă standard	3 doze la 0, 1 și 6 luni, i.m.	Nu este necesar
Imunoglobulină (profilaxia hepatitei A)	o doză i.m.	Interval de 3-5 luni, în funcție de doza inițială
Encefalită japoneză (JE-VAX)	3 doze, la interval de o săptămână, s.c.	12-18 luni (primul rapel), apoi la 4 ani
Encefalită japoneză (Ixiaro)	2 doze, la interval de o lună, s.c.	Nu s-a stabilit încă schema optimă pentru rapel
<i>Meningococcus</i> , tetravalent [Menimmune (polizaharidic), Menactra, Menveo (conjugat)]	o doză, s.c.	> 3 ani (nu s-a stabilit încă schema optimă pentru rapel)
Rabie (HDCV), vaccin antirabic absorbit (RVA) sau vaccin purificat cu celule de embrion de pui (PCEC)	3 doze la 0, 7 și 21 sau 28 de zile, i.m.	Nu este necesar, cu excepția expunerii
Tifoidic T21a, oral, viu atenuat (Vivotif)	O capsulă la două zile x 4 doze	5 ani
Tifoidic Vi capsular polizaharidic, injectabil (Tphim Vi)	o doză i.m.	2 ani
Febra galbenă	o doză s.c.	10 ani

### ■ PROFILAXIA BOLILOR GASTROINTESTINALE

- Diareea, cauza principală de îmbolnăvire în rândul persoanelor care călătoresc, este o afecțiune cu durată scurtă, autolimitantă, cu toate că 20% dintre pacienți necesită repaus la pat.
- Rata incidenței per 2 săptămâni de sejur ajunge la 55% în unele zone din Africa, America Centrală și de Sud, și Asia de Sud-Est.
- Persoanele care călătoresc trebuie să consume doar alimente preparate termic, fructe și legume decojite sau preparate termic și lichide îmbuteliate sau fierte („fierbe, gătește, decojește sau uită!“).
- Cele mai frecvente etiologii ale diareei călătorului sunt tulpinile toxigene și enteroagregative de *Escherichia coli*, deși *Campylobacter* și microvirusurile sunt frecvente în anumite circumstanțe.
- Persoanele care călătoresc trebuie să aibă în trusa medicală medicamente antidiareice.
  - Diareea ușoară până la moderată se poate trata cu loperamid și lichide.
  - Diareea moderată până la severă se tratează cu o singură doză dublă de fluorochinolonă sau cu același medicament administrat timp de 3 zile.
    - Frecvența crescută în Thailanda a tulpinilor de *Campylobacter* rezistente la chinolone face ca azitromicina să fie medicamentul de elecție în această țară.
    - Dacă febra și hematochezia sunt absente, se administrează loperamid în combinație cu un antibiotic.
- Profilaxia cu subsalicilat de bismut care o eficiență de 60%; în cazul anumitor pacienți (sportivi, pacienți cu diaree a călătorului repetată și cei cu boli cronice), o doză zilnică unică de chinolonă, azitromicină sau rifaximin în timpul călătoriilor care durează mai puțin de 30 de zile are o eficiență de 75-90%.

### ■ PROFILAXIA ALTOR PROBLEME LEGATE DE CĂLĂTORIE

- Persoanele care călătoresc au un risc crescut de boli cu transmitere sexuală, care pot fi prevenite prin folosirea prezervativelor.
- Schistosomiaza poate fi prevenită prin evitarea scăldatului în lacuri cu apă dulce și râuri din nord-estul Americii de Sud, Caraibe, Africa și Asia de Sud-Est.
- Leziunile asociate cu călătoriile pot fi prevenite prin precauție de bun simț: nu mergeți cu motocicleta și în vehicule publice supraaglomerate, nu circulați pe drumuri de țară după amurg în țările în curs de dezvoltare și nu consumați cantități excesive de alcool.
- Trebuie evitat mersul fără încălțăminte, având în vedere riscul de infestație cu *Strongyloides* și nematode, precum și de mușcături de șarpe.

### ■ CĂLĂTORIILE ÎN TIMPUL SARCINII

- Cea mai sigură perioadă a sarcinii în care femeia gravidă poate călători este între 18 și 24 de săptămâni de sarcină, când riscul de avort spontan sau de travaliu prematur este scăzut.
- Contraindicațiile relative pentru călătoriile internaționale în timpul sarcinii sunt: antecedente de avort, col uterin incompetent, toxemia sau prezența altor probleme medicale generale (de exemplu, insuficiență cardiacă, anemie severă).
- Zonele cu risc crescut (de exemplu, în care este obligatorie vaccinarea cu virusuri vii a călătorilor sau unde malaria cu rezistență plurimedicamentoasă este endemică) trebuie evitate în timpul sarcinii.
- Malaria la femeile gravide implică un risc semnificativ de morbiditate și deces atât pentru mamă, cât și pentru făt.



**■ PROFILAXIA BOLILOR GASTROINTESTINALE**

- Diareea, cauza principală de îmbolnăvire în rândul persoanelor care călătoresc, este o afecțiune cu durată scurtă, autolimitantă, cu toate că 20% dintre pacienți necesită repaus la pat.
- Rata incidenței per 2 săptămâni de sejur ajunge la 55% în unele zone din Africa, America Centrală și de Sud, și Asia de Sud-Est.
- Persoanele care călătoresc trebuie să consume doar alimente preparate termic, fructe și legume decojite sau preparate termic și lichide îmbuteliate sau fierte („fierbe, gătește; decojește sau uită!“).
- Cele mai frecvente etiologii ale diareei călătorului sunt tulpinile toxigene și enteroagregative de *Escherichia coli*, deși *Campylobacter* și microvirusurile sunt frecvente în anumite circumstanțe.
- Persoanele care călătoresc trebuie să aibă în trusa medicală medicamente antidiareice.
  - Diareea ușoară până la moderată se poate trata cu loperamid și lichide.
  - Diareea moderată până la severă se tratează cu o singură doză dublă de fluorochinolonă sau cu același medicament administrat timp de 3 zile.
    - Frecvența crescută în Thailanda a tulpinilor de *Campylobacter* rezistente la chinolone face ca azitromicina să fie medicamentul de elecție în această țară.
    - Dacă febra și hematochezia sunt absente, se administrează loperamid în combinație cu un antibiotic.
- Profilaxia cu subsalicilat de bismut care o eficiență de 60%; în cazul anumitor pacienți (sportivi, pacienți cu diaree a călătorului repetată și cei cu boli cronice), o doză zilnică unică de chinolonă, azitromicină sau rifaximin în timpul călătoriilor care durează mai puțin de 30 de zile are o eficiență de 75-90%.

**■ PROFILAXIA ALTOR PROBLEME LEGATE DE CĂLĂTORIE**

- Persoanele care călătoresc au un risc crescut de boli cu transmitere sexuală, care pot fi prevenite prin folosirea prezervativelor.
- Schistosomiaza poate fi prevenită prin evitarea scăldatului în lacuri cu apă dulce și râuri din nord-estul Americii de Sud, Caraibe, Africa și Asia de Sud-Est.
- Leziunile asociate cu călătoriile pot fi prevenite prin precauție de bun simț: nu mergeți cu motocicleta și în vehicule publice supraaglomerate, nu circulați pe drumuri de țară după amurg în țările în curs de dezvoltare și nu consumați cantități excesive de alcool.
- Trebuie evitat mersul fără încălțăminte, având în vedere riscul de infestație cu *Strongyloides* și nematode, precum și de mușcături de șarpe.

**■ CĂLĂTORIILE ÎN TIMPUL SARCINII**

- Cea mai sigură perioadă a sarcinii în care femeia gravidă poate călători este între 18 și 24 de săptămâni de sarcină, când riscul de avort spontan sau de travaliu prematur este scăzut.
- Contraindicațiile relative pentru călătoriile internaționale în timpul sarcinii sunt: antecedente de avort, col uterin incompetent, toxemia sau prezența altor probleme medicale generale (de exemplu, insuficiență cardiacă, anemie severă).
- Zonele cu risc crescut (de exemplu, în care este obligatorie vaccinarea cu virusuri vii a călătorilor sau unde malaria cu rezistență plurimedicamenteasă este endemică) trebuie evitate în timpul sarcinii.
- Malaria la femeile gravide implică un risc semnificativ de morbiditate și deces atât pentru mamă, cât și pentru făt.

### ■ PERSOANELE CU HIV CARE CĂLĂTORESC

- Înainte de călătorie, persoanele HIV-pozitive cu număr scăzut de celule T CD4+ trebuie să solicite consiliere de la un medic specializat în bolile celor care călătoresc, în special dacă destinația este o zonă slab dezvoltată economic.
- Unele țări refuză în mod obișnuit intrarea pe teritoriul lor, a persoanelor HIV-pozitive, chiar dacă s-a demonstrat că această restricție nu a scăzut rata de transmitere a virusului.
- Pacienții HIV-pozitivi trebuie să aibă vaccinările la zi, deoarece majoritatea afecțiunilor care pot fi prevenite prin vaccinare sunt foarte severe la acest grup populațional.
- Malaria este în mod special severă la pacienții cu SIDA; încărcătura cu HIV se dublează în timpul malariei, scăzând în 8-9 săptămâni.

### ■ PROBLEME DUPĂ ÎNTOARCEREA DIN CĂLĂTORIE

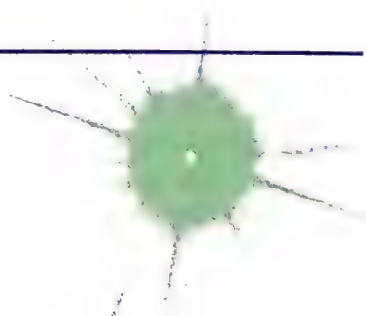
- *Diareea*: după episodul de diaree a călătorului, simptomele pot persista din cauza prezenței continue a agentului patogen (de exemplu, *Giardia lamblia*) sau, mai frecvent, din cauza sechelelor postinfecțioase (de exemplu, intoleranța la lactoză sau sindromul de colon iritabil). Simptomele pot fi ameliorate prin administrarea de metronidazol pentru giardiază, printr-o dietă fără lactoză sau prin administrarea timp de câteva săptămâni de doze crescute de muciloid hidrofilic (plus un laxativ osmotic, de exemplu, lactuloză sau PEG 3350).
- *Febra*: malaria este primul diagnostic care trebuie luat în considerare la un pacient febril, recent revenit după o călătorie într-o zonă endemică. Malaria este dobândită mai frecvent în Africa, febra Denga – în Asia de Sud-Est și Caraibe, febra tifoidă – în Asia de Sud-Est, iar infecțiile cu Richettsii – în Africa de Sud.
- *Afecțiuni cutanate*: cele mai frecvente afecțiuni cutanate pe care le prezintă persoanele revenite din călătorii: piodermita, arsurile solare, înțepăturile de insecte, ulceratiile cutanate și larva migrans cutanată; dacă acestea persistă, trebuie luat în considerare diagnosticul de leishmaniază cutanată, infecție micobacteriană sau infestație fungică.



Pentru mai multe informații, vezi Schuchat A., Jackson L. A.: Immunization Principles and Vaccine Use, cap. 122, p. 1031; și Keystone J. S., Kozarsky P. E.: Health Recommendations for International Travel, cap. 123, p. 1042, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 215

### Profilaxia bolilor cardiovasculare



Bolile cardiovasculare reprezintă cauza principală de deces în țările dezvoltate; profilaxia acestora se adresează factorilor de risc aterosclerotici care pot fi influențați (Tabelul 215-1). Identificarea și controlul acestor caracteristici reduc frecvența ulterioară a evenimentelor cardiovasculare.



**TABELUL 215-1 FACTORII DE RISC ATEROSCLEROTICI****Factorii de risc modificabili**

Fumatul  
 Dislipidemiile (LDL↑ sau HDL ↓)  
 Hipertensiunea arterială  
 Diabetul zaharat  
 Obezitatea  
 Stilul de viață sedentar

**Factorii de risc nemodificabili**

Boala coronariană prematură la rude de gradul întâi (vârstă < 55 de ani la bărbați și < 65 de ani la femei)  
 Vârsta (bărbați: ≥ 45 de ani; femei ≥ 55 de ani)  
 Sexul masculin

**■ FACTORII DE RISC CUNOSCUȚI****Fumatul**

Fumatul crește incidența și mortalitatea asociată cu boală coronariană (BC). Studiile observaționale au demonstrat că renunțarea la fumat reduce substanțial riscul de evenimente coronariene în câteva luni; după 3-5 ani, riscul scade până la cel al persoanelor care nu au fumat niciodată. Pacienții trebuie întrebați în mod regulat despre fumat, urmat de consiliere și, dacă este necesar, administrarea de medicamente antifumat pentru a susține renunțarea la fumat.

**Tulburări lipidice**

(Vezi **Cap. 189**). Nivelul crescut al LDL-colesterolului și nivelul scăzut al HDL-colesterolului se asociază cu evenimente cardiovasculare. Fiecare miligram/dL de LDL seric în plus se corelează cu o creștere de 2-3% a riscului de BC; fiecare scădere de 1 mg/dL a HDL crește acest risc cu 3-4%. Ghidurile ATP III recomandă efectuarea unui profil lipidic à jeun [colesterolul total, trigliceride, HDL, LDL (calculat sau măsurat direct)] la toți adulții, care trebuie repetat la fiecare 5 ani. Recomandările pentru dietă și/sau farmacologice depind de prezența sau riscul de boală coronariană și de nivelul LDL (**Tabelul 215-2**); tratamentul trebuie să fie mai agresiv la pacienții cu boală coronariană diagnosticată și la cei cu „risc echivalent” (de exemplu, prezența bolii arteriale periferice sau a diabetului zaharat). Tratamentul medicamentos este indicat când nivelul LDL depășește valoarea țintă din **tabelul 215-2** cu 30 mg/dL (0,8 mmol/L). Dacă nivelul crescut al trigliceridelor [ $> 200$  mg/dL ( $> 2,6$  mmol/L)] persistă după controlul LDL, al doilea obiectiv este de a obține un nivel non-HDL (colesterol total minus HDL)  $\leq 30$  mg/dL (0,8 mmol/L) peste valoarea țintă listată în **Tabelul 215-2**. La pacienții cu HDL scăzut izolat, se recomandă măsuri de modificare a stilului de viață: renunțarea la fumat, scăderea în greutate și creșterea activității fizice. La pacienții cu boală coronariană diagnosticată se ia în considerare adăugarea de derivați de acid fibric sau niacină pentru a crește nivelul HDL (vezi **Cap. 189**).

**TABELUL 215-2** LDL-COLESTEROL, OBIECTIVE ȘI LIMITE PENTRU MODIFICĂRILE TERAPEUTICE ALE STILULUI DE VIAȚĂ (TLC) ȘI ALE TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS ÎN DIFERITE CATEGORII DE RISC

Categorii de risc	Nivelul LDL, mmol/L (mg/dL)		
	Obiectiv	Inițierea TLC	Se ia în considerare tratamentul medicamentos
<b>Foarte înalt</b> SCA sau BC w/DZ, sau FRC multipli	< 1,8 (< 70)	≥ 1,8 (≥ 70)	≥ 1,8 (≥ 70)
<b>Înalt</b> BC sau risc echivalent BC (risc la 10 ani > 20%)	< 2,6 (< 100) [obiectiv opțional: < 1,8 (< 70)]	≥ 2,6 (≥ 100)	≥ 2,6 (≥ 100) [< 2,6 (< 100): se ia în considerare tratamentul medicamentos]
Dacă LDL < 2,6 (< 100)	< 1,8 (< 70)		
<b>Moderat înalt</b> 2+ factori de risc (risc la 10 ani, 10-20%)	< 2,6 (< 100)	≥ 3,4 (≥ 130)	≥ 3,4 (≥ 130) [2,6-3,3 (100-129): se ia în considerare tratamentul medicamentos]
<b>Moderat</b> 2+ factori de risc (risc < 10%)	< 3,4 (< 130)	≥ 3,4 (≥ 130)	≥ 4,1 (≥ 160)
<b>Scăzut</b> factor de risc 0-1	< 4,1 (< 160)	≥ 4,1 (≥ 160)	≥ 4,9 (≥ 190)

**Abrevieri:** SCA, sindrom coronarian acut; BC, boală coronariană; DZ, diabet zaharat; FRC, factori de risc coronarian; LDL, lipoproteine cu densitate scăzută.

**Sursă:** adaptat după S. Grundy și colab.: *Circulation* 110-227, 2004.

### Hipertensiunea arterială

(Vezi **Cap. 126**). Tensiunea arterială sistolică sau diastolică > nivelul „optim” de 115/75 mmHg se asociază cu risc crescut de boală cardiovasculară; fiecare creștere cu 20 mmHg a tensiunii sistolice, sau cu 10 mmHg a tensiunii diastolice, peste valoarea „optimă” dublează riscul. Tratamentul hipertensiunii arteriale reduce frecvența accidentului vascular cerebral, a insuficienței cardiace congestive și a bolii coronariene, având ca obiectiv o tensiune arterială < 140/85 mmHg sau < 130/80 mmHg la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală cronică. Frecvența evenimentelor cardiace la pacienții vârstnici cu hipertensiune sistolică izolată (TA sistolică ≥ 140 mmHg, dar diastolică < 90 mmHg) este, de asemenea, redusă prin tratamentul antihipertensiv.

Vezi **Cap. 126** pentru recomandări în ceea ce privește tratamentul antihipertensiv. Pacienții cu „prehipertensiune arterială” (TA sistolică 120-139 mmHg sau TA diastolică 80-89 mmHg) trebuie să primească consiliere despre beneficiile modificării stilului de viață, ca cele enumerate în continuare (de exemplu, dietă săracă în grăsimi și bogată în legume și fructe, scădere în greutate dacă pacientul este supraponderal, reducerea consumului de alcool).



### Diabetul zaharat/rezistența la insulină/sindromul metabolic

(Vezi Cap. 127 și 184). Cauza cea mai frecventă de deces la pacienții diabetici este reprezentată de afecțiunile cardiovasculare. Nivelul LDL-colesterolului la diabetici este în mod tipic aproape de medie, dar particulele LDL sunt mai mici, mai dese și mai aterogene; HDL scăzut și trigliceridele crescute sunt frecvente. Un control strict al glicemiei la pacienții cu diabet zaharat tip 2 reduce complicațiile diabetice microvasculare (retinopatie, boală renală), dar nu s-a demonstrat reducerea evenimentelor macrovasculare (boală coronariană, accident vascular cerebral). În schimb, managementul eficient al factorilor de risc asociați la pacienții diabetici (de exemplu, dislipidemia și hipertensiunea arterială) reduce incidența evenimentelor cardiovasculare și ar trebui continuat în mod susținut. Tratamentul antilipidic (statine) trebuie administrat pentru a scădea LDL la  $< 100$  mg/dL la pacienții diabetici, chiar în absența simptomelor bolii coronariene.

Pacienții fără diabet zaharat manifest, dar cu „sindrom metabolic” (rezistență la insulină, obezitate de tip central, hipertensiune arterială, hipertrigliceridemie, HDL scăzut – vezi Cap. 127) au, de asemenea, un risc crescut de evenimente cardiovasculare. Pentru reducerea prevalenței acestui sindrom, sunt importante scăderea în greutate, recomandări pentru dietă și creșterea activității fizice.

### Sexul masculin/status postmenopauză

Riscul de boală coronariană este mai mare la bărbați în comparație cu femeile de aceeași vârstă aflate în premenopauză, dar riscul la femei crește accelerat după instalarea menopauzei. Tratamentul de substituție estrogenică scade nivelul LDL și crește HDL la femeile postmenopauză, iar în studiile observaționale a fost asociat cu reducerea evenimentelor coronariene. Cu toate acestea, trialurile clinice prospective nu au demonstrat aceste beneficii; tratamentul de substituție hormonală nu trebuie administrat cu scopul de a reduce riscul cardiovascular, în special la femeile în vârstă.

### ■ FACTORI DE RISC NETRAȚIȚIONALI

Pot fi evaluați selectiv la pacienții care nu prezintă factori de risc tradiționali prezentați mai sus și care au boală vasculară prematur instalată sau antecedente familiale puternice de boală vasculară prematură.

#### Homocisteină

Există o corelare gradată între nivelul homocisteinei serice, riscul de evenimente cardiovasculare și accidentul vascular cerebral. Suplimentele cu acid folic și alte vitamine B scad nivelul seric al homocisteinei, dar trialurile ciclice prospective nu au demonstrat eficacitatea acestui tratament în reducerea evenimentelor cardiace.

#### Inflamație

Markerii inflamatori serici, de exemplu, proteina C reactivă, care este extrem de sensibilă, se corelează cu risc crescut de evenimente coronariene. Proteina C reactivă anticipează prospectiv riscul de IM și evoluția după sindromul coronarian acut; utilitatea și rolul PCR în profilaxie, ca factor de risc independent, sunt în curs de evaluare.

Beneficiile potențiale ale altor factori de risc netraționali (de exemplu, lipoproteine, fibrinogen) rămân nedemonstrate și controversate.

## ■ PROFILAXIE

### Tratamentul antitrombotic în profilaxia primară

Tromboza la nivelul unei plăci ateromatoase lezate este cea mai frecventă cauză de evenimente coronariene acute. În trialurile de profilaxie primară, tratamentul cronic cu doze de aspirină a redus riscul primului IM la bărbați și riscul de accident vascular cerebral la femei. American Heart Association recomandă tratamentul cu aspirină (75-160 mg zilnic) pentru bărbații și femeile cu risc cardiovascular crescut (criteriile studiului Tramungham – pentru bărbații cu  $\geq 10\%$  risc la 10 ani sau pentru femeile cu  $\geq 20\%$  risc la 10 ani).

### Modificările stilului de viață

Includ creșterea nivelului activității fizice ( $> 30$  de minute zilnic de activitate fizică moderată intensă) și modificări ale dietei (săracă în grăsimi saturate și trans; 2-3 porții de pește/săptămână pentru a asigura un aport adecvat de acizi grași omega-3; echilibru între consumul caloric și cheltuielile energetice). De asemenea, se recomandă moderație în consumul de alcool (maximum 1-2 băuturi/zi).

Pentru mai multe informații, vezi Libby P.: The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis, cap. 241, p. 1938; Gaziano T. A. and Gaziano J. M.: Epidemiology of Cardiovascular Disease, cap. 225, p. 1811; și Martin G. J.: Screening and Prevention of Disease, cap. 4, p. 29, în HPIM-18.

## CAPITOLUL 216

### Profilaxia și detectarea precoce a cancerului

Una dintre cele mai importante funcții ale îngrijirii medicale este de a preveni boala sau de a o descoperi cât mai devreme astfel încât tratamentul să fie mai eficient. Încă nu au fost definiți toți factorii de risc pentru cancer. Cu toate acestea, un număr mare dintre factorii care cresc riscul de cancer se află sub controlul fiecărei persoane. Unii dintre acești factori sunt enumerați în **Tabelul 216-1**. Fiecare vizită la medic este o oportunitate de a învăța și consolida elementele unui stil de viață sănătos. Screeningul pentru cancer la persoanele asimptomatice aflate la un risc mediu este o problemă complexă. Pentru a avea valoare, screeningul trebuie să detecteze boala într-un stadiu în care este mai ușor vindecabilă în comparație cu boala tratată după apariția simptomelor. S-a demonstrat că screeningul salvează viața persoanei în cazul cancerului de col uterin sau de colon. În cazul altor neoplasme, beneficiile sunt mai puțin clare. Screeningul poate produce leziuni; complicațiile pot fi rezultatul testelor de screening, al testelor efectuate pentru a valida un test screening pozitiv sau al tratamentelor bolii subiacente. Mai mult, calitatea vieții poate fi afectată negativ prin testele fals-pozitive.



**TABELUL 216-1 FACTORI AI STILULUI DE VIAȚĂ CARE REDUC RISCUL DE CANCER**

Nu folosește niciun produs de tutun

Menținerea unei greutăți sănătoase; consumul unei diete echilibrate<sup>a</sup>; menținerea unui echilibru caloric

Exerciții fizice de cel puțin 3 ori pe săptămână

Prevenirea expunerii la soare

Evitarea consumului excesiv de cafea

Practicarea activității sexuale protejate; folosirea prezervativelor

<sup>a</sup> Nu este definită foarte exact, dar recomandările curente includ 5 porții de fructe și legume zilnic, 25 g de fibre și < 30% calorii provenite din grăsimi.

Instrumentele de screening pot fi subiective și trebuie să se bazeze pe studii prospective randomizate. *Lead-time bias* (timpul de avans diagnostic) apare când istoricul natural al bolii este neafectat de diagnostic, dar pacientul este diagnosticat precoce în evoluția bolii decât în mod normal; astfel pacientul petrece mai mult timp din durata sa de viață cunoscându-și diagnosticul. *Length bias* (influența creșterii tumorale) apare când un cancer cu creștere lentă, care nu ar fi necesitat atenție medicală, este detectat în timpul screeningului. *Supradiagnosticarea* este o formă de *length bias* în care un neoplasm este detectat când nu este în creștere și nu influențează durata supraviețuirii. *Selection bias* (erori de selecție a voluntarilor) este termenul folosit pentru situația în care persoanele care sunt voluntari în trialurile de screening sunt diferiți de populația generală. Voluntarii pot avea antecedente familiale îngrijorătoare care în prezent le crește riscul sau sunt mai grijulii în legătură cu starea lor de sănătate, ceea ce poate afecta rezultatele.

Diferitele grupuri de specialiști care evaluează și fac recomandări pentru practica de screening au utilizat diverse criterii pentru acestea (Tabelul 216-2). Absența datelor despre supraviețuire pentru un număr de boli a dus la o lipsă de consens. Sunt de remarcat în special patru domenii:

1. **Cancerul de prostată:** nivelul antigenului specific pentru prostată (PSA) este crescut în cancerul de prostată, dar un număr substanțial de cancere detectate par să nu pună viața în pericol. Nu s-a demonstrat că screeningul pentru PSA a îmbunătățit supraviețuirea. Se fac eforturi pentru a dezvolta teste mai bune (folosind în special PSA legat versus liber și rata de creștere a PSA) pentru a face distincția între cancerele letale și cele neletale.
2. **Cancerul de sân:** datele referitoare la mamografia anuală susțin utilizarea acesteia la femeile cu vârsta peste 50 de ani. Totuși, beneficiile pentru femeile cu vârsta 40-49 de ani sunt destul de mici. Un studiu a demonstrat un anumit avantaj pentru femeile care au fost testate începând cu vârsta de 40 de ani, avantaj care a apărut 15 ani mai târziu; totuși, nu este clar dacă nu s-ar fi putut obține același beneficiu dacă testarea se începea la 50 de ani. Femeile cu vârsta între 40 și 49 de ani au o incidență mai scăzută a cancerului de sân și o rată crescută a rezultatelor fals-pozitive pentru mamografie. Sunt în cercetare metode mai rafinate de screening.

**TABELUL 216-2 RECOMANDĂRI DE SCREENING PENTRU SUBIECȚII ASIMPTOMATICI CU RISC NORMAL<sup>a</sup>**

Test sau procedură	USPSTF	ACS
Sigmoidoscopie	Adulți cu vârsta de 50-75 de ani: la fiecare 5 ani („A”) <sup>b</sup> Adulți cu vârsta de 76-85 de ani: „C” Adulți ≥ 85 de ani: „D”	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare la fiecare 5 ani
Testul hemo-ragiei oculte în scaun	Adulți cu vârsta de 50-75 de ani: Anual („A”) Adulți cu vârsta de 76-85 de ani: „C” Adulți ≥ 85 de ani: „D”	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare anuală
Colonoscopie	Adulți cu vârsta de 50-75 de ani: la fiecare 10 ani („A”) Adulți cu vârsta de 76-85 de ani: „C” Adulți ≥ 85 de ani: „D”	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare la fiecare 10 ani
Testarea ADN în materiile fecale	„I”	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare, dar intervalul este variabil
Testul imuno-chimic pentru materiile fecale	„I”	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare anuală
CT	„I”	Adulți cu vârsta ≥ 50 de ani: examinare la fiecare 5 ani
Tușeu rectal (TR)	Nu recomandă	Bărbați cu vârsta ≥ 50 de ani cu speranță de viață la 10 ani; bărbați cu vârsta ≥ 45 de ani, dacă au origine africană; sau bărbați care au o rudă de gradul I diagnosticată cu cancer de prostată la < 65 de ani; ≥ 40 de ani dacă au mai multe rude de gradul I diagnosticate cu cancer de prostată la < 65 de ani; anamneză și test PSA anual La fel ca la TR
Antigen prostatic specific (PSA)	Bărbați < 75 de ani: „I” Bărbați ≥ 75 de ani: „D”	
Test Papanicolau	Femei < 65 de ani: se face primul test Pap maximum 3 ani de la primul contact sexual sau până la 21 de ani, apoi la fiecare 3 ani („A”) Femei ≥ 65 de ani, cu test Pap recent efectuat, normal: „D”	Femei < 30 de ani: se face primul test Pap la maximum 3 ani de la primul contact sexual sau până la 21 de ani. Anual pentru test Pap standard; la fiecare 2 ani pentru testul cu lichid Femei cu vârsta 30-70 de ani: la fiecare 2-3 ani dacă ultimele 3 teste au fost normale

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 216-2 RECOMANDĂRI DE SCREENING PENTRU SUBIECȚII ASIMPTOMATICI CU RISC NORMAL<sup>a</sup> (CONTINUARE)**

Test sau procedură	USPSTF	ACS
	Femei cu histerectomie totală pentru o cauză necancerasă : „D”	Femei $\geq 70$ de ani: se poate opri screeningul dacă în ultimii 10 ani testul Pap a fost normal Femei cu histerectomie totală pentru o cauză necancerasă : nu se face screening Femei cu vârsta $\geq 20$ de ani: autoexaminarea sânilor este opțională
Autoexaminarea sânilor „D”		
Examinare clinică a sânilor	Femei cu vârsta $\geq 40$ de ani: „I” (fără mamografie)	Femei cu vârsta de 20-40 de ani: la fiecare 3 ani Femei cu vârsta $\geq 40$ de ani: anual
Mamografie	Femei cu vârsta de 40-49 de ani: decizia trebuie luată în fiecare caz în parte („C”) Femei cu vârsta de 50-74 de ani: la fiecare 2 ani („B”) Femei $\geq 75$ de ani: („I”)	Femei cu vârsta $\geq 40$ de ani: anual
Rezonanță magnetică nucleară (RMN)	„I”	Femei cu risc de cancer mamar $> 20\%$ : screening anual cu RMN și mamografie Femei cu risc de cancer mamar 15-20%: discutarea opțiunii de screening anual cu RMN și mamografie Femei cu risc de cancer mamar $< 15\%$ : nu se face screening anual cu RMN
Examinare cutanată completă	„I”	Autoexaminare lunară; examen clinic ca parte a consultului de rutină pentru depistarea cancerului

<sup>a</sup> Rezumat al procedurilor de screening recomandate pentru populația generală de către U.S. Preventive Services Task Force and the American Cancer Society. Aceste recomandări se referă la persoanele asimptomatice care nu au factori de risc, alții în afară de vârstă și sex, pentru afecțiunea respectivă.

<sup>b</sup> Literele recomandate de USPSTF sunt definite astfel: „A”: USPSTF recomandă cu insistență ca medicii să efectueze testul pacienților eligibili; „B”: USPSTF recomandă cu insistență ca medicii să efectueze acel test pacienților eligibili; „C”: USPSTF nu face nicio recomandare pentru sau împotriva furnizării de rutină a serviciului; „D”: USPSTF nu recomandă efectuarea de rutină a testului la pacienții asimptomatici; „I”: USPSTF concluzionează că dovezile sunt insuficiente pentru a recomanda efectuarea uzuală a testului.

**Abrevieri:** ACS, American Cancer Society; test Pap, test Papanicolau; USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force.

3. *Cancerul de colon*: determinarea anuală a sângerării oculte în scaun poate fi utilă după vârsta de 50 de ani. Colonoscopia este „standardul de aur” în detectarea cancerului colorectal, dar este scumpă și nu pare a fi rentabilă din punctul de vedere al raportului cost/eficiență la persoanele asimptomatice.
4. *Cancerul pulmonar*: radiografia pulmonară și examenul citologic al sputei par să identifice tumorile în stadii mai timpurii, dar, paradoxal, la pacienții testați nu s-a observat îmbunătățirea perioadei de supraviețuire. CT în spirală cu doză mică efectuată anual, pe o perioadă de trei ani, reduce cu 20% numărul deceselor prin cancer pulmonar la fumătorii în vârstă în comparație cu radiografia pulmonară anuală. Totuși, 90% dintre testele pozitive sunt fals-pozitive, iar supraviețuirea generală este îmbunătățită doar cu 6,7%.

## PROFILAXIA CANCERULUI LA GRUPURILE CU RISC CRESCUT

### ■ CANCERUL DE SÂN

Factorii de risc sunt: vârsta, menarha precoce, nuliparitate sau prima sarcină la vârstă înaintată, index de masă corporală crescut, radiații, expunere înainte de vârsta de 30 de ani, tratament de substituție hormonală (TSH), consumul de alcool, antecedente familiale, prezența mutațiilor în BRCA 1 și BRCA 2, și istoric anterior de neoplasm mamar. Au fost dezvoltate modele de evaluare a riscului pentru a prezice posibilitatea de apariție a cancerului de sân (vezi [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional#Section\\_627](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional#Section_627)).

#### Diagnostic

RMN-ul este un instrument de screening mai eficient decât mamografia la femeile cu factori de risc familiali pentru cancerul mamar.

#### Tratament

S-a demonstrat că femeile al căror risc depășește 1,66% în următorii 5 ani și care urmează tratament cu tamoxifen sau raloxifen prezintă o reducere cu 50% a frecvenței cancerului mamar. În general, inhibitorii de aromatază sunt superiori tamoxifenului în tratamentul adjuvant al cancerului mamar hormono-sensibil, iar exemestanul reduce riscul de cancer mamar cu 65% la femeile în postmenopauză cu risc crescut. Femeile care au antecedente heredocolaterale puternice trebuie testate pentru mutații BRCA 1 și BRCA 2. Aceste mutații cresc probabilitatea de a dezvolta cancer de sân cu peste 80%. Mastectomia bilaterală profilactică previne cel puțin 90% dintre cancere, dar este o metodă de prevenție mai radicală în comparație cu tratamentul uzual al bolii. În plus, salpingo-ovarectomia bilaterală reduce riscul de cancer ovarian și de trompe uterine cu aproximativ 96% la femeile cu mutații BRCA 1 și BRCA 2.

### ■ CANCERUL COLORECTAL

Factorii de risc includ: dieta bogată în grăsimi saturate și săracă în fructe și legume, fumatul și consumul de alcool; factorii de risc mai puternici, dar mai rari, sunt: prezența bolii inflamatorii intestinale sau a afecțiunilor genetice, cum ar fi polipoza familială (mutații autozomal dominante ale liniei germinale în APC) și cancerul colorectal monopolipozic ereditar (mutații ADN la nivelul genelor care intervin în repararea erorilor – hMSH 2 și hMLH 1).

#### Tratament

În cazul pacienților cu colită ulcerativă și polipoză familială se efectuează colectomia totală. În polipoza familială, medicamentele antiinflamatorii



nesteroidiene (AINS) reduc numărul și dimensiunile polipilor. Celecoxibul, sulindacul și chiar aspirina par a fi eficiente, iar celecoxibul este aprobat de Food and Drug Administration pentru această indicație. Suplimentele cu calciu scad recurența adenoamelor, dar încă nu este demonstrat că scad riscul de cancer colorectal și îmbunătățesc supraviețuirea. Women's Health Study a arătat o reducere semnificativă a riscului de cancer colorectal la femeile care iau TSH, dar creșterea frecvenței evenimentelor trombotice și a cancerului de sân contrabalansează acest beneficiu. În prezent, se efectuează studii pentru a evalua AINS cu sau fără inhibitori ai receptorului factorului de creștere epidermică (EGF) în alte grupuri de risc.

## ■ CANCERUL PULMONAR

Factorii de risc includ: fumatul, expunerea la radiații, asbestoza, radonul.

### Tratament

Singura măsură profilactică este renunțarea la fumat (Cap. 217). În prezent, sunt evaluate AINS și inhibitorii receptorului EGF. Carotenoizii, seleniul, retinoizii și  $\alpha$ -tocoferolul nu s-au dovedit eficienți.

## ■ CANCERUL DE PROSTATĂ

Factorii de risc includ: vârsta, antecedentele heredocolaterale și eventual aportul alimentar de grăsimi. Americanii de origine africană au un risc crescut de cancer de prostată. Această afecțiune are o prevalență crescută, fiind descoperită la autopsia a 70-80% dintre bărbații cu vârsta peste 70 de ani.

### Tratament

La bărbații cu vârsta peste 55 de ani, cu tușeu rectal normal și nivel al PSA  $< 3$  ng/mL, administrarea zilnică de finasterid reduce incidența cancerului de prostată cu 25%. De asemenea, finasteridul previne progresia hiperplaziei benigne de prostată. Cu toate acestea, unii bărbați prezintă scăderea libidoului ca efect secundar. Scorul Gleason al tumorii la bărbații care iau finasterid profilactic a fost puțin mai mare decât martorul; totuși, deprivarea androgenică alterează morfologia celulelor și nu este clar încă dacă scorul Gleason este un indicator fiabil al agresivității tumorii în cazul deprivării de androgeni. Dutasteridul, un alt inhibitor de  $5\alpha$ -reductază, are efecte similare. FDA a revizuit datele și a concluzionat că reducerea riscului apare în primul rând la grupul de pacienți cu tumori de grad scăzut al căror risc de cancer de prostată este neclar. O tumoră suplimentară de grad înalt apare pentru 3-4 tumori de grad scăzut înlăturate. Este necesară o urmărire atentă pentru a vedea dacă tumorile de grad înalt apărute în timpul tratamentului profilactic au comportament agresiv similar cu al celor apărute în absența blocajului hormonal profilactic.

## ■ CANCERUL DE COL UTERIN

Factorii de risc includ: vârsta timpurie a începerii activității sexuale, parteneri sexuali multipli, fumatul și infecțiile cu papilomavirusul uman (HPV) tip 16, 18, 45 și 56.

### Tratament

Efectuarea regulată a testului Papanicolau poate detecta aproape toate cazurile de leziune premalignă numită *neoplazie cervicală intraepitelială*. Netratată,

această leziune poate progresa la carcinom *in situ* și cancer cervical invaziv. Excizia chirurgicală, crioterapia sau laserterapia, sunt opțiuni de tratament, fiind eficiente în 80% dintre cazuri. Riscul de recurență este mai mare la femeile cu vârsta peste 30 de ani, care au antecedente de infecție cu HPV și cele care au primit anterior tratament pentru aceeași afecțiune. Vaccinul (Gardasil) care conține antigene ale tulpinilor 6, 11, 16 și 18 s-a dovedit 100% eficient în prevenirea infecțiilor cu aceste tulpini HPV. Vaccinul este recomandat tuturor fetelor cu vârsta între 9 și 16 ani, și ar putea preveni până la 70% dintre toate cancerele de col uterin; vaccinul nu este eficient după ce infecția a fost diagnosticată.

## ■ CANCERUL DE CAP ȘI DE GÂT

Factorii de risc includ: fumatul, consumul de alcool și, posibil, infecția cu HPV.

### Tratament

Leucoplazia orală (leziunile albe de la nivelul mucoasei orale, apare la 1-2 persoane din 1000, 2-3% dintre acești pacienți dezvoltând cancere de cap și gât. Regresia spontană a leucoplaziei orale apare la 30-40% dintre pacienți. Tratamentul cu retinoizi (acid retinoic 13-*cis*) poate crește rata de regresie. Vitamina A induce remisia completă la aproximativ 50% dintre pacienți. Administrarea de retinoizi pacienților diagnosticați deja cu cancer de cap și de gât, și care au beneficiat de tratament local definitiv nu a demonstrat rezultate concludente. Studiile inițiale au susținut că retinoizii împiedică dezvoltarea unei a doua tumori primare, o caracteristică comună a acestui tip de cancer. Cu toate acestea, studiile extinse randomizate nu au confirmat aceste beneficii. În prezent, se desfășoară studii asupra combinației retinoizi și AINS cu sau fără inhibitori ai receptorului EGF.

## EDUCAȚIA PACIENTULUI ÎN DETECȚIA PRECOCE A CANCERULUI

Pacienții pot fi învățați să fie atenți la semne precoce de avertizare. American Cancer Society a identificat șapte semne majore de avertizare pentru cancer.

- O modificare a defecației sau a urinării
- O faringită trenantă
- Sângerare sau secreție vaginală neobișnuită
- Un nodul detectat la nivelul sânului sau în altă zonă a organismului
- Indigestie cronică sau dificultăți de înghițire
- Modificări evidente la nivelul unui neg sau aluniță
- Tuse sau răgușeală persistente

Pentru mai multe informații, vezi Crosswell J. M., Brawley O. W., Kramer B. S.: Prevention and Early Detection of Cancer, cap. 82, p. 655, în HPIM-18.



## CAPITOLUL 217

### Renunțarea la fumat

În Statele Unite, peste 400 000 de indivizi decedează prematur în fiecare an din cauza țigarielor; acest lucru reprezintă aproximativ unul din fiecare cinci decese din Statele Unite. Dacă nu vor renunța, aproximativ 40% dintre fumătorii de țigări vor muri prematur datorită fumatului; principalele boli cauzate de fumat sunt prezentate în Tabelul 217-1.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Dependența de nicotină

Toți pacienții trebuie întrebați dacă fumează, dacă au încercat și dacă sunt în prezent interesați să renunțe la fumat; cei care nu doresc acest lucru trebuie încurajați și motivați să renunțe. Medicul trebuie să le transmită un mesaj clar, puternic și personalizat prin care să le explice că fumatul este o problemă importantă de sănătate. Trebuie negociată o dată de renunțare, în următoarele câteva săptămâni, iar pacientul ar trebui contactat de către personalul cabinetului în preajma zilei de renunțare pentru a urmări progresul acestuia. Introducerea în practica medicală curentă a măsurilor de asistență pentru renunțarea la fumat necesită câteva schimbări în infrastructura serviciilor de sănătate. Modificări simple precum:

- Adăugarea unor întrebări despre fumat și despre dorința de a renunța în chestionarele completate la internare.
- Interogarea pacienților dacă fumează ca parte a evaluării inițiale a semnelor vitale efectuate de către personalul medical.
- Notarea obiceiului de a fuma ca o problemă în fișa medicală.
- Automatizarea contactării pacientului în ziua stabilită pentru oprirea fumatului.

#### TRATAMENT

#### Dependența de nicotină

- Recomandările practicii clinice sugerează o varietate de intervenții farmacologice și nefarmacologice pentru stoparea fumatului (Tabel 217-2).
- Există diverse produse de suplینire a nicotinei, incluzând plasturi, gumă de mestecat și comprimate cu nicotină care pot fi procurate fără prescripție medicală, precum și inhalatori orali și nazali cu nicotină disponibili cu prescripție medicală. Aceste produse pot fi utilizate până la 3-6 luni, iar unele sunt realizate astfel încât să permită o reducere treptată a dozei odată cu creșterea duratei de abinență.
- Antidepresivele, cum ar fi bupropiona (300 mg administrate în doze divizate timp de până la 6 luni) și vareniclina, un agonist parțial al receptorului nicotinic de acetilcolină (doza inițială de 0,5 mg/zi, crescând până la 1 mg de două ori pe zi în ziua a 8-a; durata tratamentului este de până la 6 luni), s-au dovedit eficiente. Antidepresivele sunt mai eficiente la pacienții cu antecedente personale de simptome depresive.

**TABELUL 217-1 RISCURILE RELATIVE PENTRU FUMĂTORII DE ȚIGĂRI**

Boală sau condiție	Fumători în prezent	
	Bărbați	Femei
Boală cardiacă coronariană		
Vârsta de 35-64 de ani		
Vârsta $\geq 65$ de ani	2,8	3,1
Boală cerebrovasculară	1,5	1,6
Vârsta de 35-64 de ani		
Vârsta $\geq 65$ de ani	3,3	4
Anevrism aortic	1,6	1,5
Bronhopneumopatie obstructivă cronică	6,2	7,1
Neoplasm	10,6	13,1
Plămân		
Laringe	23,3	12,7
Buze, cavitate orală, faringe	14,6	13
Esofag	10,9	5,1
Vezică urinară, alte căi urinare	6,8	7,8
Rinichi	3,3	2,2
Pancreas	2,7	1,3
Stomac	2,3	2,3
Col uterin	2	1,4
Leucemie mieloidă acută		1,6
Sindromul de moarte subită a sugarului	1,4	1,4
Sindromul de detresă respiratorie a sugarului		2,3
Greutate mică la naștere		1,3
		1,8

- Clonidina sau nortriptilina pot fi utile la pacienții la care a eșuat tratamentul farmacologic de primă linie.
- Recomandările curente sunt de a oferi tratament farmacologic, de obicei terapie de substituție a nicotinei sau vareniclină, tuturor celor ce îl acceptă și de a oferi consiliere și alte forme de ajutor care trebuie să facă parte din încercarea de a renunța.

## ■ PROFILAXIA

Aproximativ 90% dintre indivizii care vor deveni fumători de țigări încep acest obicei în timpul adolescenței. Prevenția inițierii fumatului trebuie să înceapă din timp, de preferat în anii de școală primară. Medicii care tratează adolescenții ar trebui să conștientizeze prevalența acestei probleme și să întrebe toți adolescenții dacă au încercat să fumeze sau dacă utilizează tutun în prezent, să sublinieze faptul că majoritatea adolescenților și adulților nu fumează și să explice că toate formele de tutun creează dependență și sunt dăunătoare.



**TABELUL 217-2 GHIDURI DE PRACTICĂ CLINICĂ****Măsurile luate de doctor**

Întreabă: identifică sistematic toți consumatorii de tutun la fiecare vizită

Sfătuiește: îndeamnă convingător toți fumătorii să renunțe

Identifică fumătorii dispuși să renunțe

Asistă pacientul de-a lungul procesului de renunțare

Planifică contactarea pacientului pentru a-i urmări evoluția

**Intervenții farmacologice eficiente<sup>a</sup>****Terapii de primă linie**

Nicotină sub formă de gumă de mestecat (1,5)

Nicotină sub formă de plasture (1,9)

Nicotină cu inhalare nazală (2,7)

Nicotină cu inhalare orală (2,5)

Nicotină sub formă de tablete (2,0)

Bupropionă (2,1)

Vareniclină (2,7)

**Terapii de linia a doua**

Clonidină (2,1)

Nortriptilină (3,2)

**Alte intervenții eficiente<sup>a</sup>**

Consiliere realizată de medic sau de alt personal medical (10 minute) (1,3)

Programe intensive de renunțare la fumat (cel puțin 4-7 sesiuni cu durată de 20-30 de minute, pe o perioadă de cel puțin 2, dar preferabil, 8 săptămâni) (2,3)

Sistem de identificare a statusului de fumător bazat pe clinică (3,1)

Consiliere realizată de către persoane care nu fac parte din cadrul medical și suportul social al familiei și al prietenilor

Consiliere telefonică (1,2)

<sup>a</sup> Valoarea numerică înscrisă după numele intervenției reprezintă rata de succes a renunțării raportată la lipsa intervenției.

Pentru mai multe informații, vezi Burns D. M.: Nicotine Addiction, cap. 395, p. 3560, în HPIM-18.

# CAPITOLUL 218

## Sănătatea femeilor

Cele mai frecvente cauze de deces la bărbați și la femei sunt bolile cardiace și cancerul; cancerul pulmonar este cauza principală de deces, chiar dacă se crede că neoplasmul de sân este cea mai frecventă cauză la femei. Această percepție greșită perpetuează atenția inadecvată acordată factorilor de risc modificabili la femei (de exemplu, dislipidemia, hipertensiunea arterială și fumatul). Mai mult, deoarece femeile din SUA trăiesc cu 5,1 ani (în medie) mai mult decât bărbații, cea mai mare parte a încărcăturii patologice pentru multe dintre afecțiunile legate de vârstă (de exemplu, hipertensiunea arterială, boala Alzheimer) revine la femei. Pentru mai multe informații despre tranziția la menopauză și tratamentul de substituție hormonală, vezi [Cap. 186](#).

### DIFERENȚELE DE SEX ÎN SĂNĂTATE ȘI BOALĂ

#### ■ BOALA ALZHEIMER (VEZI ȘI [CAP. 194](#))

Boala Alzheimer (BA) afectează de două ori mai multe femei decât bărbați, din cauza duratei de viață mai mari la femei și a diferențelor între sexe în ceea ce privește mărimea, structura și organizarea funcțională a creierului. Tratamentul de substituție hormonală poate agrava deteriorarea cognitivă și evoluția BA.

#### ■ BOALA CORONARIANĂ (VEZI ȘI [CAP. 128-130](#))

Boala coronariană (BC) se manifestă diferit la femei, care sunt de obicei cu 10-15 ani mai în vârstă decât bărbații cu BC, și este mult mai probabil să fie asociată cu alte afecțiuni (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă și diabet zaharat). Frecvent, femeile prezintă simptome atipice (de exemplu, greață, vărsături, indigestie și dureri în zona toracică postero-superioară). Medicii sunt mai puțin susceptibili în a suspecta boala cardiacă la femeile cu durere toracică și de a efectua proceduri diagnostice și terapeutice cardiace la femei. Factorii de risc convenționali pentru BC sunt similari la femei și la bărbați, deși femeile primesc mai puține intervenții pentru factorii de risc modificabili în comparație cu bărbații. O creștere marcantă a incidenței BC după menopauză sau ovariectomie sugerează că estrogenii endogeni sunt cardioprotectori. Totuși, nu s-a demonstrat în studii controlate că tratamentul de substituție hormonală la femeile în postmenopauză este cardioprotector (de exemplu, Women's Health Initiative și alte trialuri randomizate). Tratamentul cu estrogeni plus progesteron a fost asociat cu creșterea incidenței evenimentelor cardiovasculare. Discrepanța între estrogenul endogen și exogen nu este înțeleasă bine, dar poate fi legată de efectele nocive ale expunerii tardive la estrogen după o perioadă de deficit estrogenic.

#### ■ DIABETUL ZAHARAT (VEZI ȘI [CAP. 184](#))

Prevalența diabetului zaharat (DZ) tip 2 este similară la bărbați și la femei. Sindromul ovarelor polichistice și diabetul zaharat gestațional sunt afecțiuni frecvente la femeile în premenopauză cu risc pentru DZ tip 2. Femeile diabetice în premenopauză au același risc pentru BC ca bărbații.



### ■ HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (VEZI ȘI CAP. 126)

Hipertensiunea arterială, ca afecțiune legată de vârstă, este mai frecventă la femei față de bărbați după vârsta de 60 de ani. Medicamentele antihipertensive sunt la fel de eficiente la femei și la bărbați; totuși, femeile prezintă mai multe efecte secundare.

### ■ AFECȚIUNILE AUTOIMUNE (VEZI ȘI CAP. 169)

Majoritatea bolilor autoimune apar mai frecvent la femei în comparație cu bărbații; acestea includ: boli autoimune tiroidiene și hepatice, lupus, artrită reumatoidă, sclerodermie, scleroză multiplă și purpură trombocitopenică idiopatică. Mecanismul acestor diferențe de sex este încă necunoscut.

### ■ INFECȚIA CU HIV (VEZI ȘI CAP. 114)

Contactul heterosexual cu un partener cu risc este cea mai rapidă modalitate de transmitere a HIV, femeile fiind mai predispuse la infecția cu HIV decât bărbații. Femeile HIV-pozitive prezintă o scădere mai rapidă a numărului de celule CD4 în comparație cu bărbații. Alte boli cu transmitere sexuală, cum ar fi infecția chlamidiană și gonoreea, sunt cauze importante de infertilitate la femei, iar infecția cu papilomavirusul uman predispune la cancer de col uterin.

### ■ OBEZITATEA (VEZI ȘI CAP. 183)

Prevalența obezității este mai mare la femei decât la bărbați, în parte din cauza factorilor de sarcină și a menopauzei. În plus, distribuția grăsimii corporale diferă în funcție de sex, urmând un pattern gluteal și femural (ginoid) la femei, și central și în partea superioară a corpului (android) la bărbați. Distribuția androidă a grăsimii implică un risc crescut pentru sindromul metabolic, diabet zaharat și boli cardiovasculare. Obezitatea crește riscul de cancer mamar și endometrial la femeile în premenopauză, în parte din cauza aromatizării androgenilor în estronă la nivelul țesutului adipos.

### ■ OSTEOPOROZA (VEZI ȘI CAP. 188)

Osteoporoza este mult mai frecventă la femeile în postmenopauză în comparație cu bărbații de aceeași vârstă, deoarece bărbații acumulează mai multă masă osoasă în tinerețe și pierd os mult mai lent, în special după vârsta de 50 de ani, când la femeile în postmenopauză apare pierderea accelerată de os. În plus, diferențele în ceea ce privește aportul de calciu, vitamina D și nivelul de estrogen contribuie la diferențele legate de sex în formarea și pierderea de masă osoasă. Deficitul de vitamină D este prezent la un număr mare dintre femeile vârstnice care trăiesc în Emisfera Nordică. Fractura osteoporotică de șold este cauza principală de morbiditate și o importantă cauză de mortalitate la femeile vârstnice.

### ■ FARMACOLOGIE

În medie, femeile au o greutate mai mică, organe mai mici, un procent mai mare de grăsime corporală și conținut de apă corporală totală mai scăzut în comparație cu bărbații. Steroizii gonodali, fazele ciclului menstrual și sarcina pot afecta metabolismul și acțiunea medicamentelor. De asemenea, femeile iau mai multe medicamente în comparație cu bărbații, inclusiv medicamentele eliberate fără rețetă și suplimente. Utilizarea mai largă a medicamentelor în combinație cu diferențele biologice explică frecvența mai mare a efectelor secundare ale medicamentelor la femei față de bărbați.

**■ AFECȚIUNILE PSIHICE (VEZI ȘI CAP. 208 ȘI 210)**

Depresia, tulburările anxioase și alimentare (bulimia și anorexia nervoasă) sunt mai frecvente la femei față de bărbați. Depresia apare la 10% dintre femei în perioada sarcinii și la 10-15% dintre femei în perioada postpartum.

**■ TULBURĂRILE DE SOMN (VEZI ȘI CAP. 62)**

În timpul somnului, femeile prezintă o activitate crescută a undelor lente, diferențe în sincronizarea activității delta și o creștere a numărului de fusuri de somn. Ele au o prevalență mai scăzută a apneei în somn în comparație cu bărbații, o caracteristică ce poate fi legată de nivelul scăzut de androgeni.

**■ ABUZUL DE SUBSTANȚE ȘI FUMATUL (VEZI ȘI CAP. 211 ȘI 217)**

Abuzul de substanțe este mai frecvent la bărbați față de femei. Cu toate acestea, alcoolismul la femei este mai puțin probabil să fie diagnosticat în comparație cu bărbații; femeile alcoolice solicită mai rar ajutor și, când fac acest lucru, vor cere ajutorul unui medic, apelând mai rar la un grup de ajutor. Femeile alcoolice consumă mai puțin alcool în comparație cu bărbații, dar prezintă același grad de afectare. Abuzul de alcool determină riscuri speciale la femei, afectând fertilitatea și sănătatea copilului (sindromul alcoolismului fetal). Chiar și consumul de cantități moderate de alcool crește riscul de cancer de sân, hipertensiune arterială și accident vascular cerebral la femei. Numărul bărbaților care fumează este mai mare decât al femeilor fumătoare, dar prevalența fumatului scade mai rapid la bărbați față de femei. Efectele fumatului asupra bolii pulmonare (BPOC și cancer) sunt mai pronunțate la femei față de bărbați.

**■ VIOLENȚA DOMESTICĂ**

Violența domestică este cea mai comună cauză de leziuni fizice la femei. Femeile abuzate fizic prezintă: dureri abdominale cronice, cefalee, abuz de substanțe și tulburări de alimentație, pe lângă manifestările evidente, cum ar fi traumatismul. Agresiunea sexuală este una dintre cele mai frecvente crime împotriva femeii (în SUA una din cinci femei este agresată sexual) și este mai probabil comisă de soț, ex-soț sau o cunoștință decât un străin..

Pentru mai multe informații, vezi Dunaif A.: Women's Health, cap. 6, p. 50, în HPIM-18.



# CAPITOLUL 219

## Reacțiile secundare ale medicamentelor

Reacțiile secundare ale medicamentelor sunt printre cele mai frecvente probleme întâlnite în practica clinică și reprezintă o cauză frecventă de spitalizare. Apar mai frecvent la pacienții tratați cu mai multe medicamente și sunt cauzate de:

- greșeli în autoadministrarea medicamentelor prescrise (mai ales la vârstnici);
- exagerarea efectului farmacologic țintă (de exemplu, hipotensiune la un pacient care primește medicamente antihipertensive);
- administrarea concomitentă de medicamente cu efecte sinergice (de exemplu, aspirină și warfarină);
- reacții citotoxice (de exemplu, necroză hepatică produsă de acetaminofen);
- mecanisme imunologice (de exemplu, trombocitopenia, indusă de chinidină, LES indus de hidralazină);
- defecte enzimatice determinate genetic (de exemplu, anemia hemolitică indusă de primaquină în deficiența de G6PD);
- reacții idiosincrazice (de exemplu, anemia aplastică indusă de cloramfenicol).

### Identificare

Anamneza are importanță foarte mare. Trebuie luate în considerare:

- medicamentele și agenții topici eliberați fără rețetă ca potențiali declanșatori;
- reacție anterioară la același medicament;
- asocierea temporală între administrarea medicamentului și apariția manifestărilor clinice;
- dispariția manifestărilor când medicamentul este oprit sau se reduce doza;
- reapariția manifestărilor când este reluată administrarea (dar cu prudență pentru evitarea unor reacții grave);
- *rareori* apar: (1) anomalii iochimice; de exemplu, deficiența de G6PD eritrocitară ca și cauză de anemie hemolitică indusă medicamentos; (2) anticorpi serici anormali la pacienții cu agranulocitoză, trombocitopenie sau anemie hemolitică.

În **Tabelul 219-1** sunt listate unele manifestări clinice ale efectelor secundare medicamentoase; nu este considerat complet sau exhaustiv.

**TABELUL 219-1** MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE  
MEDICAMENTOASE

#### Manifestări sistemice

##### Anafilactice

Cefalosporine  
Dextran  
Insulină

##### Angioedem

Inhibitori ECA

##### Lupus eritematos indus de medicamente

Cefalosporine

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE  
MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)****Manifestări sistemice**Medicamente cu iod sau  
substanțe de contrast

Lidocaină

Peniciline

Procaină

Fenitoină

Procainamidă

Chinidină

Sulfonamide

Tiouracil

**Febră**

Acid aminosalicilic

Amfotericină B

Antihistaminice

Peniciline

**Manifestări endocrine****Sindrom addisonian**

Busulfan

Ketoconazol

**Galactoree (pot cauza și amenoree)**

Metildopa

Fenotiazine

Antidepresive triciclice

**Ginecomastie**

Antagoniști ai canalelor de calciu

Digitală

Estrogeni

Griseofulvină

Izoniazidă

Metildopa

Fenitoină

Spironolactonă

Testosteron

**Disfuncții sexuale**

Beta-blocante

Clonidină

Diuretice

Hidralazină

Ioduri

Izoniazidă

Metildopa

**Hiperpirexie**

Antipsihotice

**Boala serului**

Aspirină

Peniciline

Propiltiouracil

Sulfonamide

Guanetidină

Litiu

Tranchilizante majore

Metildopa

Anticoncepționale orale

Sedative

**Teste funcționale tiroidiene,  
afecțiuni ale**

Acetazolamidă

Amiodoronă

Clopropamidă

Clofibrat

Colestipol și acid nicotinic

Săruri de aur

Ioduri

Litiu

Anticoncepționale orale

Fenotiazine

Fenilbutazonă

Fenitoină

Sulfonamide

Tolbutamidă



**TABELUL 219-1** MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE  
MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)**Manifestări metabolice****Hiperbilirubinemie**

Rifampicină

Anticoncepționale orale

Tiazide

**Hipercalcemie**

Antiacide cu baze absorbabile

Tiazide

Vitamina D

**Hipoglicemie**

Insulină

Hipoglicemiante orale

Chinidină

**Hiperglicemie**

Clortalidonă

Diazoxid

Encainidă

Acid etacrinic

Furosemid

Glucocorticoizi

Hormon de creștere

Preparate cu potasiu, inclusiv  
substituent de sareSăruri de potasiu în  
medicamente

Spironolactonă

Succinilcolină

Triamteren

**Hiperkaliemie**

Inhibitori ECA

Amilorid

Citotoxice

Supradoză de digitală

Heparină

Litiu

Acid etacrinic

Furosemid

Alimentație în exces

Tiazide

**Hipokaliemie**

Alcaloză indusă de baze

Amfotericină B

Diuretice

Gentamicină

Insulină

Abuz de laxative

Mineralocorticoizi, unii glucocor-  
ticoizi

Diuretice osmotice

Simpaticomimetice

Tetraciclină

Teofilină

Vitamina B<sub>12</sub>**Hiperuricemie**

Aspirină

Citotoxice

**Hiponatremie**

## 1. Diluțională

Carbamezapină

Clorpropamidă

Ciclofosfamidă

Diuretice

Vincristină

## 2. Depleție de sare

Diuretice

Clisme

Manitol

**Acidoză metabolică**

Acetazolamidă

Paraldehidă

Salicilați

Spironolactonă

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE  
MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)**

**Manifestări cutanate**

**Acnee**

Steroizi anabolici și androgenici  
Bromuri  
Glucocorticoizi  
Ioduri  
Izoniazidă  
Anticoncepționale orale

**Alopecie**

Citotoxice  
Etionamidă  
Heparină  
Anticoncepționale orale (stopare)

**Eczemă**

Captopril  
Creme și loțiuni protectoare  
Lanolină  
Antihistaminice topice  
Antimicrobiene topice  
Anestezice locale

**Eritem multiform sau sindromul  
Stevens-Johnson**

Barbiturice  
Clorpropamidă  
Codeină  
Peniciline  
Fenilbutazonă  
Fenitoină  
Clorochină și alte antimalarice  
Corticotropină  
Ciclofosfamidă  
Săruri de aur  
Hipervitaminoza A  
Anticoncepționale orale  
Fenotiazine

**Erupții lichinoide**

Acid aminosalicilic

Salicilați

Sulfonamide

Sulfone

Tetracicline

Tiazide

**Eritem nodos**

Anticoncepționale orale  
Peniciline  
Sulfonamide

**Dermatită exfoliativă**

Barbiturice  
Săruri de aur  
Peniciline  
Fenilbutazonă  
Fenitoină  
Chinidină  
Sulfonamide

**Erupții medicamentoase fixe**

Barbiturice  
Captopril  
Fenilbutazonă  
Chinină  
Salicilați  
Sulfonamidă

**Hiperpigmentare**

Bleomicină  
Busulfan  
Aspirină  
Glucocorticoizi

**Erupții nespecifice**

Alopurinol  
Ampicilină  
Barbiturice  
Indapamidă  
Metildopa  
Fenitoină



**TABELUL 219-1** MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE  
MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)**Manifestări cutanate**

Antimalarice

Clorpropamide

Săruri de aur

Metildopa

Fenotiazine

**Fotodermatită**

Captopril

Clordiazepoxid

Furosemid

Griseofulvină

Acid nalidixic

Anticoncepționale orale

Fenotiazină

Sulfonamide

Sulfonilureice

Tetracicline, în special demeclo-  
ciclina

Tiazide

**Purpura (vezi și  
Trombocitopenia)**

Alopurinol

Ampicilină

**Manifestări hematologice****Agranulocitoză vezi și  
Pancitopenia)**

Captopril

Carbimazol

Cloramfenicol

Citotoxice

Săruri de aur

Indometacin

Metimazol

Oxifenbutazonă

Fenotiazine

Fenilbutazonă

Propiltiuracil

**Necroză cutanată**

Warfarină

**Necroliză toxică epidemică (buloasă)**

Alopurinol

Barbiturice

Bromuri

Ioduri

Acid nalidixic

Peniciline

Fenilbutazonă

Fenitoină

Sulfonamide

**Urticarie**

Aspirină

Barbiturice

Captopril

Enalapril

Peniciline

Sulfonamide

**Tulburări de coagulare/  
hipotrombinemie**

Cefamandol

Cefoperazonă

Moxalactam

**Eozinofilie**

Acid aminosalicilic

Clorpropamidă

Eritromicină estolat

Imipamină

L-triptofan

Metotrexat

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE  
MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)**

<b>Manifestări hematologice</b>	
Sulfonamide	Nitrofurantion
Tolbutamină	Procarbazimă
Antidepresive triciclice	Sulfonamide
<b>Anemia nemolitică</b>	Citotoxice
Acid aminosalicilic	Săruri de aur
Cefalosporine	Mefenitoin
Clorpromazină	Fenilbutazonă
Dapsonă	Fenitoină
Insulină	Quinacrină
Isoniazidă	Sulfonamide
Levodopa	Trimetadion
Acid mefenamic	Zidovudină (AZT)
Melfalan	<b>Aplazia eritrocitară pură</b>
Metildopa	Azatioprină
Peniciline	Clorpropamid
Fenacetin	Isoniazidă
Procainamide	Fenitoină
Chinidină	<b>Trombocitopenia (vezi și Pancitopenia)</b>
Rifampicină	Acetazolamină
Sulfonamide	Aspirină
<b>Anemia hemolitică în deficitul de GGPD</b>	Carbamazepină
Vezi Tabelul 68-3	Carbenicilină
<b>Leucocitoză</b>	Clorpropamid
Glucocorticoizi	Clortalidon
Litiu	Furosemid
<b>Limfadenopatie</b>	Săruri de aur
Fenitoină	Heparină
Primidonă	Indometacin
<b>Anemia megaloblastică</b>	Isoniazidă
Antagoniști ai acidului folic	Metildopa
Oxid de azot	Moxalactam
Anticoncepționale orale	Fenilbutazonă
Fenobarbital	Fenitoină și alte hidantoine
Fenitoină	Chinidină
Primidonă	



**TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE  
MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)****Manifestări hematologice**

Triamteren	Chinină
Trimetoprim	Tiazide
<b>Pancitopenie (anemia aplastică)</b>	Ticarcilină
Carbamazepină	
Cloramfenicol	

**Manifestări cardiovasculare****Exacerbarea anginei pectorale**

Alfa-blocante  
 Stoparea beta-blocantelor  
 Ergotamină  
 Tiroxină în exces  
 Hidralazină  
 Metisergid  
 Minoxidil  
 Nifedipină  
 Oxitocină  
 Vasopresină  
 Hormon tiroidian  
 Antidepresive triciclice  
 Verapamil

**Bloc AV**

Clonidină  
 Metildopa  
 Verapamil

**Cardiomiopatie**

Adriamicină  
 Daunorubicină  
 Emetină  
 Litiu  
 Fenotiazină  
 Sulfonamide  
 Simpatomimetice

**Retenție de fluide sau  
insuficiență cardiacă congestivă**

Beta-blocante  
 Antagoniști de calciu

**Aritmii**

Adriamicină  
 Antiaritmice  
 Atropină  
 Anticolinesterazice  
 Beta-blocante  
 Digitală  
 Emetină  
 Litiu  
 Fenotiazine  
 Simpatomimetice  
 Diuretice  
 Levodopa  
 Morfină  
 Chinidină  
 Nitroglicerină  
 Fenotiazine  
 Protamină  
 Chinidină

**Hipertensiune arterială**

Stoparea clonidinei  
 Corticotropină  
 Ciclosporină  
 Glucocorticoizi  
 Inhibitori de monoaminoxidază +  
 simpatomimetice  
 AINS  
 Anticoncepționale orale  
 Simpatomimetice  
 Antidepresive triciclice +  
 simpatomimetice

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE  
MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)****Manifestări cardiovasculare**

Estrogeni

Indometacin

Manitol

Minoxidil

Fenilbutazonă

Steroizi

**Hipotensiune arterială**

Antagoniști de calciu

Sânge-citrat

**Manifestări respiratorii****Obstrucția căilor aeriene**

Beta-blocante

Cefalosporine

Medicamente colinergice

AINS

Peniciline

Pentazocină

Streptomycină

Tartrazină (medicament cu colorant galben)

**Tuse**

Inhibitori ECA

**Edem pulmonar**

Agenți de contrast

Heroină

Metadonă

Propoxifen

**Manifestări gastrointestinale****Icter colestatic**

Steroizi anabolizanți

Androgeni

Clorpropamid

Eritromicină estolat

Săruri de calciu

Metimazol

**Pericardită**

Emetină

Hidralazină

Metisergid

Procainamidă

**Tromboembolie**

Anticoncepționale orale

**Infiltrate pulmonare**

Aciclovir

Amiodoronă

Azatioprină

Bleomicină

Busulfan

Carmustină (BCNU)

Clorambucil

Ciclofosamidă

Melfalan

Metotrexat

Metisergid

Mitomicină C

Nitrofurantoină

Procarbazină

Sulfonamide

Valproat de sodiu

Sulfonamide

Tetraciclina

Verapamil

Zidovudină (AZT)

**Ulceratii intestinale**

Preparate solide de KCl



**TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)****Manifestări gastrointestinale**

Nitrofurantoină

Anticoncepționale orale

Fenotiazine

**Constipație sau ileus**

Hidroxid de aluminiu

Sulfat de bariu

Carbonat de calciu

Sulfat feros

Rășini schimbătoare de ioni

Opiacee

Fenotiazine

Antidepresive triciclice

Verapamil

**Diaree sau colită**

Antibiotice (cu spectru larg)

Colchicină

Digitală

Magneziu în antiacide

Metildopa

**Afectare hepatocelulară difuză**

Acetaminofen (paracetamol)

Alopurinol

Acid aminosalicilic

Dapsonă

Eritromicină estolat

Etionamidă

Gliburid

Halotan

Izoniazidă

Ketaconazol

Metimazol

Metotrexat

Metoxifluran

Metildopa

Inhibitori de monoaminooxidază

**Malabsorbție**

Acid aminosalicilic

Antibiotice (cu spectru larg)

Colestiramină

Colchicină

Colestipol

Citotoxice

Neomicină

Fenobarbital

Fenitoină

**Greață și vărsături**

Digitală

Estrogeni

Sulfat feros

Levodopa

Opiacee

Clorură de potasiu

Tetraciclina

Teofilină

**Afecțiuni ale cavității bucale****1. Hiperplazie gingivală**

Antagoniști de calciu

Ciclosporină

Fenitoină

**2. Inflamația glandelor salivare**

Bertiliu

Clonidină

Guanetidină

Ioduri

Fenilbutazonă

**3. Tulburări de gust**

Biguanide

Captopril

Griseofulvină

Litiu

*(continuare pe pagina următoare)*

**TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)****Manifestări gastrointestinale**

Niacină  
Nifedipină  
Nitrofurantoin  
Fenitoină  
Propoxifen  
Propiltiouracil  
Piridium  
Rifampicină  
Salicilați

**Pancreatită**

Azatioprină  
Acid etacrinic  
Furosemid  
Glucocorticoizi  
Opiacee  
Anticoncepționale orale

**Manifestări renale/urinare****Disfuncție vezicală**

Anticolinergice  
Disopiramidă  
Inhibitori de monoaminoxidază  
Antidepresive triciclice

**Calculi**

Acetazolamidă  
Vitamina D

**Defect de concentrare cu poliurie (sau diabet inspid nefrogen)**

Demeclociclină  
Litiu  
Metoxifluran  
Vitamina D

**Cistită hemoragică**

Ciclofosfamidă

**Nefrită interstițială**

Alopurinol  
Furosemid  
Peniciline, în special meticilină

Metronidazol

Penicilamină

Rifampicină

**4. Ulcerații**

Aspirină  
Citotoxice  
Violet de gențiană  
Izoproterenol (sublingual)  
Pancreatină  
Sulfonamide  
Tiazide

**Ulcer peptic sau hemoragie**

Aspirină  
Acid etacrinic  
Glucocorticoizi  
AINS

**Sindrom nefrotic**

Captopril  
Săruri de aur  
Penicilamină  
Fenindionă  
Probenecid

**Uropatie obstructivă**

Extrarenală: metisergid  
Intrarenală: citotoxice

**Disfuncție renală**

Ciclosporină  
AINS  
Triamteren

**Acidoză tubulară renală**

Acetazolamidă  
Amfotericină  
Tetraciclină degradată

**Necroză tubulară**

Aminoglicozide  
Amfotericină B



**TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE  
MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)**

**Manifestări urinare/renale**

Fenindionă

Sulfonamide

Tiazide

**Nefropatii**

Analgezice (de exemplu,  
fenacetină)

Colistin

Ciclosporină

Metoxifluran

Polimixine

Substanțe de contrast pe bază de iod

Sulfonamide

Tetracicline

**Manifestări neurologice**

**Exacerbarea miasteniei**

Aminoglicozide

Polimixine

**Efecte extrapiramidale**

Butirofenone (de exemplu, halo-  
peridol)

Disopiramidă

Etambutol

Etionamidă

Glutetimidă

Hidralazină

Isoniazidă

Levodopa

Metildopa

Metisergid

Metoclopramid

Metronidazol

Acid nalidixic

Nitrofurantoin

Anticoncepționale orale

Fenotiazine

Fenitoină

Polimixină, colistin

Procarbazină

Streptomycină

Tolbutamidă

Antidepresive triciclice

Vincristină

**Cefalee**

Ergotamină (stoparea)

Gliceriltrinitrat

Hidralazină

Indometacin

**Neuropatie periferică**

Amiodoronă

Cloramfenicol

Clorochină

Clorpropamidă

Clofibrat

Demeclociclină

Hipervitaminoza A

Anticoncepționale orale

Tetracicline

**Convulsii**

Amfetamine

Analeptice

Isoniazidă

Lidocaină

Litiu

Acid nalidixic

Peniciline

Fenotiazine

Fizostigmină

Teofilină

Antidepresive triciclice

Vincristină

(continuare pe pagina următoare)

**TABELUL 219-1 MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)****Manifestări neurologice****Pseudotumori cerebri (sau hipertensiune intracraniană)**

Amiodaronă

Glucocorticoizi: mineralocorticoizi

**Accident vascular cerebral**

Anticoncepționale orale

**Manifestări oculare****Cataractă**

Busulfan

Clorambucil

Glucocorticoizi

Fenotiazine

**Alterarea vederii colorate**

Barbiturice

Digitală

Metaqualona

Streptomycină

Tiazide

**Edem corneean**

Anticoncepționale orale

**Opacități corneene**

Clorochină

Indometacin

Vitamina D

**Manifestări auditive****Surditate**

Aminoglicozide

Aspirină

Bleomicină

Clorochină

Eritromicină

Acid etacrinic

**Manifestări musculoscheletice****Boli ale oaselor**

1. Osteoporoză

Glucocorticoizi

Heparină

**Glaucom**

Midriatice

Simpaticomimetice

**Nevrita optică**

Acid aminosalicilic

Cloramfenicol

Etambutol

Izoniazidă

Penicilamină

Fenotiazine

Fenilbutazonă

Chinină

Streptomycină

**Retinopatie**

Clorochină

Fenotiazine

Furosemid

Nortriptilină

Chinină

**Tulburări vestibulare**

Aminoglicozide

Chinină

Clorochină

Clofibrat

Glucocorticoizi

Anticoncepționale orale



**TABELUL 219-1** MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACȚIILOR SECUNDARE  
MEDICAMENTOASE (CONTINUARE)**Manifestări musculoscheletice****2. Osteomalacie**

Hidroxid de aluminiu

Anticonvulsivante

Glutetimidă

**Miozită**

Gemfibrozil

Lovastatin

**Miopatie sau mialgii**

Amfotericină B

**Manifestări psihiatrice****Stare confuzională sau delir**

Amantadină

Aminofilină

Anticolinergice

Antidepresive

Cimetidină

Digitală

Glucocorticoizi

Izoniazidă

Levodopa

Metildopa

Peniciline

Fenotiazine

Sedative și hipnotice

**Depresie**

Stoparea amfetaminei

Beta-blocante

Antihipertensive cu acțiune centrală (rezerpină, metildopa)

Glucocorticoizi

Levodopa

**Somnolență**

Antihistaminice

Anxiolitice

Clonidină

Tranchilizante majore

Metildopa

Antidepresive triciclice

**Halucinații**

Amantadină

Beta-blocante

Levodopa

Meperidină

Narcotice

Pentazocină

Antidepresive triciclice

**Hipomanie, manie sau reacții de excitație**

Glucocorticoizi

Levodopa

Inhibitori de monoaminoxidază

Simpaticomimetice

Antidepresive triciclice

**Reacții schizofrenice sau paranoide**

Amfetamine

Bromuri

Glucocorticoizi

Levodopa

Acid lisergic

Inhibitori de monoaminoxidază

Antidepresive triciclice

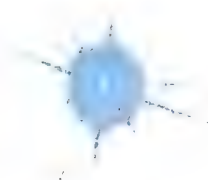
**Tulburări de somn**

Anorexigene

Levodopa

Inhibitori de monoaminoxidază

Simpaticomimetice

**Sursă:** modificat după A. J. J. Wood: HPIM-15, pag. 432-436.

Pentru mai multe informații, vezi, Roden D. M.: Principles of Clinical Pharmacology, cap. 5, p. 33, în HPIM-18; Wood A. J. J.: Adverse Reactions to Drugs, cap. 71, p. 430, în HPIM-15..

## CAPITOLUL 220

Examene de laborator  
de importanță clinică

## COMENTARII INTRODUCTIVE

În pregătirea acestui capitol, autorii au luat în considerare faptul că sistemul internațional de unități (SI, système international d'unités) este utilizat în majoritatea țărilor și în unele reviste medicale. Cu toate acestea, laboratoarele clinice continuă să folosească unitățile „convenționale”. De aceea, în acest capitol, se vor utiliza ambele sisteme.

Pentru cele mai multe substanțe analizate, valorile de referință date aici sunt orientative. Din cauza diferențelor de metodologie, ale agenților reactivi și ale metodelor de colectare, valorile de referință pot fi diferite în funcție de laborator. Din acest motiv, pentru diagnosticul unui pacient, trebuie folosite pentru interpretare valorile oferite de laboratorul care efectuează testele.

## VALORI DE REFERINȚĂ PENTRU EXAMENE DE LABORATOR

(Tabelele 220-1 – 220-5)



TABELUL 220-1 HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

Analiză	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Activitatea ADAMTS 13	P	$\geq 0,67$	$\geq 67\%$
Activitatea inhibitorului ADAMTS 13	P	Neaplicabil	$\leq 0,4$ U
Agregarea trombocitelor	PRP	Neaplicabil	>65% agregare ca răspuns la adenosina difosfat, epinefrină, collagen, ristocen și acid arahidonic
Anticorpi ADAMTS 13	P	Neaplicabil	$\leq 18$ U
Anticorpi antifosfolipidici			
Anticorpi anticardiolipinici	S		
IgG		0-15 unități arbitrare	0-15 GPL
IgM		0-15 unități arbitrare	0-15 MPL
Procedură de neutralizare a plachetelor	P	Negativ	Negativ
PTT-LA (test pentru anticoagulantul lupic)	P	Negativ	Negativ
Testul cu venin de viperă diluat	P	Negativ	Negativ
Anticorpi induși de heparină în trombocitopenie	P	Negativ	Negativ
Sânge grup 0		0,75 medie a valorilor normale	75% medie a valorilor normale
Sânge grup A		1,05 medie a valorilor normale	105% medie a valorilor normale
Sânge grup AB		1,25 medie a valorilor normale	125% medie a valorilor normale
Sânge grup B		1,15 medie a valorilor normale	115% medie a valorilor normale

Antigenul factorului von Willebrand (vWF) (factorul VIII: antigen R)	P		87-155%
Antiplasmină alfa <sub>2</sub>	P	0,87-1,55	
Antitrombină III	P	220-390 mg/L	22-39 mg/dL
Antigenică		0,7-1,30 U/L	70-130%
Funcțională			
Celulele albe sangvine: vezi Leucocite			
Cofactorul ristocetină (factorul von Willebrand funcțional)	P		
Sânge grup O		0,75 medie a valorilor normale	75% medie a valorilor normale
Sânge grup A		1,05 medie a valorilor normale	105% medie a valorilor normale
Sânge grup AB		1,25 medie a valorilor normale	125% medie a valorilor normale
Sânge grup B		1,15 medie a valorilor normale	115% medie a valorilor normale
Concentrația medie a hemoglobinei în reticulocite (CH)	SI		
Concentrația medie a hemoglobinei în reticulocite (MCHC)	SI	323-359 g/L	32,3-35,9 g/dL
Conținutul de hemoglobină al reticulocitelor	SI	>26 pg/celulă	>26 pg/celulă
Criofibrinogen	P	Negativ	Negativ
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Nu se văd cristale
d-dimer	P	220-740 ng/mL FEU	220-740 ng/mL FEU

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-1 HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE (CONTINUARE)**

Analiză	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Durata de viață a eritrocitului	SI		
Marcat cu crom, timp de înjumătățire ( $t_{1/2}$ )		25-35 zile	25-35 zile
Supraviețuire normală		120 zile	120 zile
Electroforeza hemoglobinei	SI		
Alte hemoglobine în afară de A, A <sub>2</sub> sau F		Absent	Absent
Hemoglobina A		0,95-0,98	95-98%
Hemoglobina A <sub>2</sub>		0,015-0,031	1,5-3,1%
Hemoglobina F		0-0,02	0-2,0%
Eozinofile totale	SI	150-300 × 10 <sup>6</sup> /L	150-300/mm <sup>3</sup>
Evaluarea anti-X <sub>a</sub> (evaluarea heparinei)	P		
Danaparoid (Orgaran)		0,5-0,8 kUI/L	0,5-0,8 UI/mL
Heparină cu greutate moleculară mică		0,5-1,0 kUI/L	0,5-1,0 UI/mL
Heparină nefracționată		0,3-0,7 kUI/L	0,3-0,7 UI/mL
Evaluarea prekalikreinei	P		Nicio deficiență detectată
Factorul II, protrombina	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul IX	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul V	P	0,50-1,50	50-150%

Factorul VII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul VIII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul X	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XI	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XIII	P	Neaplicabil	Prezent
Fibrinogen	P	2,33-4,96 g/L	233-496 mg/dL
Fracția trombocitelor imature (IPF)	SI	0,011-0,061	1,1-6,1%
Fragilitatea osmotică a eritrocitelor	SI		
Directă		0,0035-0,0045	0,35-0,45%
Indirectă		0,0030-0,0065	0,30-0,65%
Glucozo-6-fosfat dehidrogenază (eritrocitară)	SI	<2400 s	<40 min
Hematocrit	SI		
Bărbați adulți		0,388-0,464	38,8-46,4
Femei adulte		0,354-0,444	35,4-44,4
Hemoglobină			
Plasmatică	P	6-50 mg/L	0,6-5,0 mg/dL
Sânge integral	SI		
Bărbați adulți		133-162 g/L	13,3-16,2 g/dL
Femei adulte		120-158 g/L	12,0-15,8 g/dL

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 220-1 HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE (CONTINUARE)

Analiză	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Hemoleucogramă	SI		
Hemoliza necrozei	SI	<0,1	<10% hemoliză
Inhibitorul activatorului de plasminogen-1	P	4-43 μg/L	4-43 ng/mL
Lărgimea distribuției eritrocitare	SI	<0,145	<14,5%
Leucocite			
Fosfataza alcalină (LAP)	SI	0,2-1,6 μkat/L	13-100 μ/L
Număr (WBC)	SI	3,54-9,06 × 10 <sup>9</sup> /L	3,54-9,06 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Măduva hematogenă: vezi tabelul 220-8			
Media globulară a hemoglobinei (MCH)	SI	26,7-31,9 pg/celula	26,7-31,9 pg/celula
Mucină în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Prezent numai tipul I mucin
Multimerii factorului von Willebrand	P	distribuție normală	distribuție normală
Mutația G 20210 A a genei protrombinei	SI	Neaplicabil	Nu este prezent
Număr de eritrocite	SI		
Bărbați adulți		4,30-5,60 × 10 <sup>12</sup> /L	4,30-5,60 × 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>
Femei adulte		4,00-5,20 × 10 <sup>12</sup> /L	4,00-5,20 × 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>
Număr de trombocite	SI	165-415 × 10 <sup>9</sup> /L	165-415 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>

0-0,18 × 10<sup>9</sup>/L0-0,54 × 10<sup>9</sup>/L0-0,45 × 10<sup>9</sup>/L0-180/mm<sup>3</sup>0-540/mm<sup>3</sup>0-450/mm<sup>3</sup>

**Numărătoare absolută**

Bazofile	$0-0,18 \times 10^9/L$	$0-180/mm^3$
Eozinofile	$0-0,54 \times 10^9/L$	$0-540/mm^3$
Fagocite	$0-0,45 \times 10^9/L$	$0-450/mm^3$
Limfocite	$0,71-4,53 \times 10^9/L$	$710-4530/mm^3$
Monocite	$0,14-0,72 \times 10^9/L$	$140-720/mm^3$
Neutrofile	$1,42-6,34 \times 10^9/L$	$1420-6340/mm^3$

**Numărătoare relativă**

Bazofile	0,0-0,02	0-2%
Eozinofile	0,0-0,6	0-6%
Fagocite	0,0-0,05	0-5%
Limfocite	0,20-0,50	20-50%
Monocite	0,04-0,08	4-8%
Neutrofile	0,40-0,70	40-70%

**Numărul de reticulocite**

SI

Bărbați adulți	0,008-0,023 eritrocite	0,8-2,3% eritrocite
Femei adulte	0,008-0,020 eritrocite	0,8-2,0% eritrocite

**Plasminogen**

P

Antigen	84-140 mg/L	8,4-14,0 mg/dL
Funcțional	0,70-1,30	70-130%

*(continuare pe pagina următoare)*



**TABELUL 220-1 HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE (CONTINUARE)**

Analiză	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Prođuși de degradare ai fibrinei (fibrinogenului)	P	0-1 mg/L	0-1 µg/mL
Proteina C	P		
Antigen total		0,70-1,40	70-140%
Funcțională		0,70-1,30	70-130%
Proteina S	P		
Antigen liber		0,70-1,40	70-140%
Antigen total		0,70-1,40	70-140%
Funcțională		0,65-1,40	65-140%
Protoporfirină, eritrocite libere	SI	0,28-0,64 µmol/L de eritrocite	16-36 µg/dL de eritrocite
Reacția cheagului	SI	0,50-1,00/2 h	50-100%/2 h
Receptorul transferinei	S, P	9,6-29,6 nmol/L	9,6-29,6 nmol/L
Rezistența la proteina C activată (factorul V Leiden)	P	Neaplicabil	Raport >2,1
Test de autohemoliză	SI	0,004-0,045	0,4-4,50%
Test de autohemoliză cu glucoză	SI	0,003-0,007	0,3-0,7%
Testul celulelor în țintă	SI	Negativ	Negativ
Testul eliberării de serotonină	S	<0,2 eliberare	<20% eliberare
Testul factorului inhibitor	P	<0,5 unități Bethesda	<0,5 unități Bethesda
Testul Ham (ser acid)	SI	Negativ	Negativ

Testul prekalikreinei	P	0,50-1,5	50-150%
Timp de coagulare activat	SI	70-180 s	70-180 s
Timp de protrombină	P	12,7-15,4 s	12,7-15,4 s
Timp de sângerare		<7,1 min	<7,1 min
Timpul de liză a euglobulinei	P	7200-14,400 s	120-240 min
Timpul de reptilază	P	16-23,6 s	16-23,6 s
Timpul de trombină	P	15,3-18,5 s	15,3-18,5 s
Timpul parțial de tromboplastină, activat	P	26,3-39,4 s	26,3-39,4 s
Trombocite, volum mediu	SI	6,4-11 fL	6,4-11,0 $\mu\text{m}^3$
Vâscozitate			
Plasmă	P	1,7-2,1	1,7-2,1
Ser	S	1,4-1,8	1,4-1,8
Viteza de sedimentare a eritrocitelor	SI		
Bărbați		0-15 mm/h	0-15 mm/h
Femei		0-20 mm/h	0-20 mm/h
Volumul globular mediu (MCV)	SI	79-93,3 fL	79-93,3 $\mu\text{m}^3$
Volumul trombocitar mediu (MPV)	SI	9,00-12,95 fL	9,00-12,95 fL

*Abrevieri:* LA, lichid articular; P, plasmă; PRP, plasmă îmbogățită cu plachete; S, ser; SI, sânge integral



TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
11-deoxicortizol (adult) (compus S)	S	0,34-4,56 nmol/L	12-158 ng/dL
17-hidroxiprogesteron (adult)	S		
Bărbați		<4,17 nmol/L	<139 ng/dL
Femei			
Faza foliculară		0,45-2,1 nmol/L	15-70 ng/dL
Faza luteală		1,05-8,7 nmol/L	35-290 ng/dL
5'Nucleotidază	S	0,00-0,19 $\mu$ kat/L	0-11 U/L
Acetoacetat	P	49-294 $\mu$ mol/L	0,5-3,0 mg/dL
Acid uric	S		
Bărbați		0,18-0,41 mmol/L	3,1-7,0 mg/dL
Femei		0,15-0,33 mmol/L	2,5-5,6 mg/dL
Acizi grași, liberi (neesterificați)	P	0,1-0,6 mmol/L	2,8-16,8 mg/dL
Adenocorticotropină (ACTH)	P	1,3-16,7 pmol/L	6,0-76,0 pg/mL
Alaninaminotransferază (ALT, SGPT)	S	0,12-0,70 $\mu$ kat/L	7-41 U/L
Albumina modificată ischemic	S	<85 KU/L	<85 U/mL
Albumină	S	40-50 g/L	4,0-5,0 mg/dL
Aldolazol	S	26-138 nkat/L	1,5-8,1 U/L

**Aldosteron (adult)**

Clinostatism, dietă cu conținut normal de sodiu	S, P	<443 pmol/L	<16 ng/dL
Ortostatism, normal	S, P	111-858 pmol/L	4-31 ng/dL
Alfa <sub>1</sub> -antitripsină	S	1,0-2,0 g/L	100-200 mg/dL
Alfafetoproteină (adult)	S	0-8,5 µg/L	0-8,5 ng/mL
Amilază (în funcție de metodă)	S	0,34-1,6 µkat/L	20-96 U/L
Amoniac, Ca NH <sub>3</sub>	P	11-35 µmol/L	19-60 µg/dL
Androstendion (adult)	S		
Bărbați		0,81-3,1 nmol/L	23-89 ng/dL
Femei			
Postmenopauză		0,46-2,9 nmol/L	13-82 ng/dL
Premenopauză		0,91-7,5 nmol/L	26-214 ng/dL
Antigen carcinoembrionar (CEA)	S		
Fumători		0,0-5,0 µg/L	0,0-5,0 ng/mL
Nefumători		0,0-3,0 µg/L	0,0-3,0 ng/mL
Antigen specific de prostată (PSA)	S	0,0-4,0 µg/L	0,0-4,0 ng/mL
Antigen specific de prostată, liber	S	Cu PSA total între 4 și 10 µg/L și când PSA-ul liber este: <0,10 crește riscul de cancer de prostată >0,25 descrește riscul de cancer de prostată	Cu PSA total între 4 și 10 ng/mL și când PSA-ul liber este: <10% crește riscul de cancer de prostată >25% descrește riscul de cancer de prostată

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)**

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Apolipoproteina A-1	S		
Bărbați		0,94-1,78 g/L	94-178 mg/dL
Femei		1,01-1,99 g/L	101-199 mg/dL
Apolipoproteina B	S		
Bărbați		0,55-1,40 g/L	55-140 mg/dL
Femei		0,55-1,25 g/L	55-125 mg/dL
Aspartataminotransferază (AST,SGOT)	S	0,20-0,65 $\mu$ kát/L	12-38 U/L
Autoanticorpi	S		
Anti-ADN (nativ) dublu catenar		<25 UI/L	<25 UI/L
Anticorpi anti-celulă musculară netedă		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anticeleule parietale		Neaplicabil	Nedetectabil
Anticorpi anti-histonă		<1,0 U	<1,0 U
Anticorpi anti-Jo-1		$\leq$ 29 AU/mL	$\leq$ 29 AU/mL
Anticorpi anti-membrană bazală glomerulară			
Anticorpi IgG, cantitativ		$\leq$ 19 AU/mL	$\leq$ 19 AU/mL
IgG, IgA, calitativ		Negativ	Negativ
Anticorpi antimitocondriali		Neaplicabil	<20 unități
Anticorpi antimieloperoxidază		$\leq$ 19 AU/mL	$\leq$ 19 AU/mL

Anticorpi antineutrofilici citoplasmatici		Neaplicabil	<1:20
Anticorpi proteinază-3-serină		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticorpi antinucleari		Neaplicabil	Negativ la 1:40
Anticorpi anti-peroxidază tiroidiană		<35 KUI/L	<35 UI/L
Anticorpi anti-RNP		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-Scl 70		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-Smith		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-SSA		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-SSB		Neaplicabil	Negative
Anticorpi anti-trioglobulină		<40 KUI/mL	<40 UI/mL
Anticorpi IgG anticentromer		≤29 AU/mL	≤29 AU/mL
Beta-2-microglobuline	S	1,1-2,4 mg/L	1,1-2,4 mg/L
β-hidroxibutinat	P	60-170 μmol/L	0,6-1,8 mg/dL
Bilirubină	S		
Directă		1,7-6,8 μmol/L	0,1-0,4 mg/dL
Indirectă		3,4-15,2 μmol/L	0,2-0,9 mg/dL
Totală		5,1-22 μmol/L	0,3-1,3 mg/dL
CA 125	S	<35 kU/L	<35 U/mL
CA 15-3	S	<33 kU/L	<33 Um/L

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)**

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
CA 19-9	S	<37 kU/L	<37 Um/L
CA 27-29	S	0-40 kU/L	0-40 U/mL
Calcitonină	S		
Bărbați		0-7,5 ng/L	0-7,5 pg/mL
Femei		0-5,1 ng/L	0-5,1 pg/mL
Calciu	S	2,2-2,6 mmol/L	8,7-10,2 mg/dL
Calciu, ionizat	SI	1,12-1,32 mmol/L	4,5-5,3 mg/dL
Capacitatea de legare a fierului	S	45-73 μmol/L	251-406 μg/dL
Carboxihemoglobină (conținutul de monoxid de carbon)	SI		
Fumători		0,04-0,09	4-9%
Nefumători		0,0-0,015	0-1,5%
Pierderea stării de conștiență și deces		>0,50	>50%
Ceruloplasmină	S	250-630 mg/L	25-63 mg/dL
Cetonă (acetonă)	S	Negativ	Negativ
Cistatin C	S	0,5-1,0 mg/L	0,5-1,0 mg/L
Clor	S	102-109 mmol/L	102-109 meq/L
Colesterol: vezi Tabelul 220-5			

Colinesterază	S	5-12 kU/L	5-12 U/mL
Complement	S		
C <sub>3</sub>		0,83-1,77 g/L	83-177 mg/dL
C <sub>4</sub>		0,16-0,47 g/L	16-47 mg/dL
Complement total		60-114 unități CAE	60-144 unități CAE
Conținutul de dioxid de carbon (TCO <sub>2</sub> )	P (nivelul mării)	22-30 mmol/L	22-30 meq/L
Conținutul de oxigen	SI		
Arterial (nivelul mării)		17-21	17-21% volum
Venos (nivelul mării)		10-16	10-16% volum
Cortizol			
12 A.M.-8 P.M.		138-414 nmol/L	5-15 µg/dL
8 P.M.- 8 A.M.		0-276 nmol/L	0-10 µg/dL
à jeun, 8 A.M.-12 A.M.	S	138-690 nmol/L	5-25 µg/dL
Creatinină	S		
Bărbați		53-106 µmol/L	0,6-1,2 mg/dL
Femei		44-80 µmol/L	0,5-0,9 mg/dL
Creatinkinază (totală)	S		
Bărbați		0,87-5,0 µkat/L	51-294 U/L
Femei		0,66-4,0 µkat/L	39-238 U/L

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Creatinkinază MB	S		
Fracție din activitatea totală (prin electroforeză)		0-0,04	0-4,0%
Masă		0,0-5,5 µg/L	0,0-5,5 ng/mL
Crioglobuline	S	Neaplicabil	Nedetectabil
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabilă	Nu se văd cristale
Cromogranina A	S	0-50 µg/L	0-50 ng/mL
Dehidroepiandrosteron (DHEA) (adult)			
Bărbați	S	6,2-43,4 nmol/L	180-1250 ng/dL
Femei		4,5-34,0 nmol/L	130-980 ng/dL
Dehidroepiandrosteron (DHEA) sulfat	S		
Bărbați (adulți)		100-6190 µg/L	10-619 µg/dL
Femei (adulte, postmenopauză)		300-2600 µg/L	30-260 µg/dL
Femei (adulte, premenopauză)		120-5350 µg/L	12-535 µg/dL
Dihidrotestosteron			
Bărbați	S, P	1,03-2,92 nmol/L	30-85 ng/dL
Femei		0,14-0,76 nmol/L	4-22 ng/dL
Dopamină	P	0-130 pmol/L	0-20 pg/mL
Electroforeza proteinelor serice	S	Neaplicabilă	Model normal
Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)	S	0,15-1,1 µkat/L	9-67 U/L

Epinefrină	P		
Așezat		<328 pmol/L	<60 pg/mL
Clinostatism (30 de minute)		<273 pmol/L	<50 pg/mL
Ortostatism (30 de minute)		<491 pmol/L	<90 pg/mL
Eritropoietină	S	4-27 U/L	4-27 U/L
Estradiol	S, P		
Bărbați		74 pmol/L	<20 pg/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		74-532 pmol/L	<20-145 pg/mL
Faza luteală		74-885 pmol/L	<20-241 pg/mL
Mijlocul ciclului		411-1626 pmol/L	112-443 pg/mL
Postmenopauză		217 pmol/L	<59 pg/mL
Estronă	S, P		
Bărbați		33-133 pmol/L	9-36 pg/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		<555 pmol/L	<150 pg/mL
Faza luteală		<740 pmol/L	<200 pg/mL
Postmenopauză		11-118 pmol/L	3-32 pg/mL

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Factor reumatoid	S	<15 kU/L	<15 UI/mL
Feritină	S		
Bărbați		29-248 µg/L	29-248 ng/mL
Femei		10-150 µg/L	10-150 ng/mL
Fier	S	7-25 µmol/L	41-141 µg/dL
Fosfataza alcalină	S	0,56-1,63 µkat/L	33-96 U/L
Fosfor, anorganic	S	0,81-1,4 mmol/L	2,5-4,3 mg/dL
Fracții proteice	S		
Albumină		35-55 g/L	3,5-5,5 g/dL (50-60%)
Alfa <sub>1</sub>		2-4 g/L	0,2-0,4 g/dL (4,2-7,2%)
Alfa <sub>2</sub>		5-9 g/L	0,5-0,9 g/dL (6,8-12%)
Beta		6-11 g/L	0,6-1,1 g/dL (9,3-15%)
Gama		7-17 g/L	0,7-1,7 g/dL (13-23%)
Globulină		20-35 g/L	2,0-3,5 g/dL (40-50%)
Fructozamină	S	<285 µmol/L	<285 µmol/L
Gamaglutamittransferază	S	0,15-0,99 µkat/L	9-58 U/L
Gap anionic	S	7-16 mmol/L	7-16 mmol/L
Gastrină	S	<100 ng/L	<100 pg/mL

Gaze sangvine arteriale	SI		
[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]		22-30 mmol/L	22-30 meq/L
P <sub>CO2</sub>		4,3-6,0 kPa	32-45 mmHg
pH		7,35-7,45	7,35-7,45
P <sub>O2</sub>		9,6-13,8 kPa	72-104 mmHg
Glicemie	SI	3,6-5,3 mmol/L	65-95 mg/dL
Glicemie (à jeun)	P		
Diabet zaharat		à jeun ≥7,0 mmol/L	à jeun ≥126 mg/dL
		Un nivel la 2 ore de ≥11,1 mmol/L în timpul unui test oral de toleranță la glucoză	Un nivel la 2 ore de ≥200 mg/dL în timpul unui test oral de toleranță la glucoză
		Un nivel aleator al glucozei ≥11,1 mmol/L la pacienții cu simptome de hiperglicemie	Un nivel aleator al glucozei ≥200 mg/dL la pacienții cu simptome de hiperglicemie
Normal		4,2-5,6 mmol/L	75-100 mg/dL
Risc crescut pentru diabet zaharat		5,6-6,9 mmol/L	100-125 mg/dL
Globulina de legare a hormonului sexual (adult)	S		
Bărbați		11-80 nmol/L	11-80 nmol/L
Femei		30-135 nmol/L	30-135 nmol/L
Globulina de legare a tiroidei	S	13-30 mg/L	1,3-3,0 mg/dL

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Glucagon	P	40-130 ng/L	40-130 pgm/L
Gonadotropină corionică umană (HCG)	S		
10-14 săptămâni postconcepție		18 300-137 000 UI/L	18 300-137 000 mUI/mL
1-2 săptămâni postconcepție		9-130 UI/L	9-130 mUI/mL
2-3 săptămâni postconcepție		75-2 600 UI/L	75-2 600 mUI/mL
3-4 săptămâni postconcepție		850-20 800 UI/L	850-20 800 mUI/mL
4-5 săptămâni postconcepție		4 000-100 200 UI/L	4 000-100 200 mUI/mL
5-10 săptămâni postconcepție		11 500-289 000 UI/L	11 500-289 000 mUI/mL
În absența sarcinii		<5 UI/L	<5 mUI/mL
Trimestrul al doilea		1 400-53 000 UI/L	1 400-53 000 mUI/mL
Trimestrul al treilea		940-60 000 UI/L	940-60 000 mUI/mL
Hemoglobină A <sub>1c</sub>	SI	0,04-0,06 fracție Hgb	4,0-5,6%
Diabet zaharat		Un nivel al hemoglobinei A <sub>1c</sub> de $\geq 0,065$ fracție Hgb cum este sugerat de Asociația Americană pentru Diabet	Un nivel al hemoglobinei A <sub>1c</sub> de $\geq 6,5\%$ cum este sugerat de Asociația Americană pentru Diabet
Prediabet		0,057-0,064 fracție Hgb	5,7-6,4%
Hemoglobină A <sub>1c</sub> cu glicemie medie estimată (eAg)	SI	$eAg \text{ mmol/L} = 1,59 \times HbA_{1c} - 2,59$	$eAg \text{ (mg/dL)} = 27,7 \times HbA_{1c} - 46,7$
Homocisteină	P	4,4-10,8 $\mu\text{mol/L}$	4,4-10,8 $\mu\text{mol/L}$

Hormon paratiroidian	S	8-51 ng/L	8-51 pg/mL
Hormonul de creștere	S	0-5 µg/L	0-5 ng/mL
Hormonul de stimulare tiroidiană	S	0,34-4,25 mUI/L	0,34-4,25 µUI/mL
Hormonul foliculo-stimulant (FSH)	S, P		
Bărbați		1,0-12,0 UI/L	1,0-12,0 mUI/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		3,0-20,0 UI/L	3,0-20,0 mUI/mL
Faza luteală		1,0-12,0 UI/L	1,0-12,0 mUI/mL
Faza ovulatorie		9,0-26,0 UI/L	9,0-26,0 mUI/mL
Postmenopauză		18,0-153,0 UI/L	18,0-153,0 mUI/mL
Hormonul luteinizat (LH)	S, P		
Bărbați		2,0-12,0 U/L	2,0-12,0 mUI/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		2,0-15,0 U/L	2,0-15,0 mUI/mL
Faza luteală		0,6-19,0 U/L	0,6-19,0 mUI/mL
Faza ovulatorie		22,0-105,0 U/L	22,0-105,0 mUI/mL
Postmenopauză		16,0-64,0 U/L	16,0-64,0 mUI/mL

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Imunofixare	S	Neaplicabil	Benzi nedetectate
Imunoglobuline, cantitativ (adult)			
IgA	S	0,70-3,50 g/L	70-350 mg/dL
IgD	S	0-140 mg/L	0-14 mg/dL
IgE	S	1-87 KU/L	1-87 UI/mL
IgG	S	7,0-17,0 g/L	700-1700 mg/dL
IgG <sub>1</sub>	S	2,7-17,4 g/L	270-1740 mg/dL
IgG <sub>2</sub>	S	0,3-6,3 g/L	30-630 mg/dL
IgG <sub>3</sub>	S	0,13-3,2 g/L	13-320 mg/dL
IgG <sub>4</sub>	S	0,11-6,2 g/L	11-620 mg/dL
IgM	S	0,50-3,0 g/L	50-300 mg/dL
Indicele tiroxinei (libere)	S	6,7-10,9	6,7-10,9
Insulină	S, P	14,35-143,5 pmol/L	2-20 $\mu$ U/mL
Lactat	P, arterial	0,5-1,6 mmol/L	4,5-14,4 mg/dL
	P, venos	0,5-2,2 mmol/L	4,5-19,8 mg/dL
Lactat dehidrogenază	S	2,0-3,8 $\mu$ kat/L	115-221 U/L
Lipază	S	0,51-0,73 $\mu$ kat/L	3-43 U/L
Lipide: vezi Tabelul 220-5			

Lipoproteine (a)	S	0-300 mg/L	0-30mg/dL
Lipoproteine cu densitate înaltă (HDL) (vezi Tabelul 220-5)			
Lipoproteine cu densitate mică (LDL) (vezi Tabelul 220-5)			
Magneziu	S	0,62-0,95 mmol/L	1,5-2,3 mg/dL
Metanefrină	P	<0,5 nmol/L	<100 pg/mL
Methemoglobină	SI	0,0-0,01	0-1%
Mioglobină	S		
Bărbați		20-71 µg/L	20-71 µg/L
Femei		25-58 µg/L	25-58 µg/L
Mucina în lichidul articular	LA	Neaplicabilă	Numai tipul 1 de mucin prezent
Norepinefrină	P		
Așezat		709-4019 pmol/L	120-680 pg/mL
Clinostatism (30 de minute)		650-2423 pmol/L	110-410 pg/mL
Ortostatism (30 de minute)		739-4137 pmol/L	125-700 pg/mL
<i>N</i> -telopectid (cross.linkat), NTx	S		
Bărbați		5,4-24,2 nmol BCE	5,4-24,2 nmol BCE
Femei (premenopauză)		6,2-19,0 nmol BCE	6,2-19,0 nmol BCE
BCE = echivalent colagen osos			

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
NT-ProBNP	S, P	<125 ng/L până la 75 ani <450 ng/L > 75 ani	<125 pg/mL până la 75 ani <450 pg/mL > 75 ani
Osmolalitate	P	275-295 mosmol/kg apă	275-295 kg/kg apă
Osteocalcin	S	11-50 µg/L	11-50 ng/mL
Peptidul C	S	0,27-1,19 nmol/L	0,8-3,5 ng/mL
Peptidul natriuretic tip B (BNP)	P	Specific pentru vârstă și sex: <100 ng/L	Specific pentru vârstă și sex: <100 pg/mL
Piruvat	P	40-130 µmol/L	0,35-1,14 mg/dL
Polipeptidul intestinal vasoactiv	P	0-60 ng/L	0-60 pg/mL
Potasiu	S	3,5-5,0 mmol/L	3,5-5,0 meq/L
Prealbumină	S	170-340 mg/L	17-34 mg/dL
Procalcitonină	S	<0,1 µg/L	<0,1 ng/mL
Progesteron	S, P		
Bărbați		<3,18 nmol/L	<1,0 ng/mL
Femei			
Faza foliculară		<3,18 nmol/L	<1,0 ng/mL
Faza mezoluteală		9,54-63,6 nmol/L	3-20 ng/mL

Prolactina	S		
Bărbați		53-360 µg/L	2,5-17 ng/mL
Femei		40-530 µg/L	1,9-25 ng/mL
Proteina C-reactivă	S	<10 mg/L	<10 mg/L
Proteina C-reactivă, sensibilitate înaltă	S	Risc cardiac	Risc cardiac
		Scăzut: <1,0 mg/L	Scăzut: <1,0 mg/L
		Mediu: 1,0-3,0 mg/L	Mediu: 1,0-3,0 mg/L
		Ridicat: >3,0 mg/L	Ridicat: >3,0 mg/L
Proteina inhibitoare a esterazei C <sub>1</sub>	S	210-390 mg/L	21-39 mg/dL
Proteine Bence-Jones, ser calitativ	S	Neaplicabil	Nedetectabil
Proteine Bence-Jones, ser cantitativ	S		
Fără kappa		3,3-19,4 mg/L	0,33-1,94 mg/dL
Fără lambda		5,7-26,3 mg/L	0,57-2,63 mg/dL
Proteine totale	S	67-86 g/L	6,7-8,6 g/dL
Protoporfirină zinc	SI	0-400 µg/L	0-40 µg/dL
Raport K/L		0,26-1,65	0,26-1,65
Raport protoporfirină zinc (ZPP)/hem	SI	0-69 µmol ZPP/mol hem	0-69 µmol ZPP/mol hem
Saturația capacității de legare a fierului	S	0,16-0,35	16-35%

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Saturația de oxigen (nivelul mării)	SI	Fracție	Procent
Arterială		0,94-1,0	94-100%
Venoasă, braț		0,60-0,85	60-85%
Serotonină	SI	0,28-1,14 nmol/L	50-200 ng/mL
Sodiu	S	136-146 mmol/L	136-146 meq/L
Somatomedin-C (IGF-1) (adult)	S		
16 ani		226-903 µg/L	226-903 ng/mL
17 ani		193-731 µg/L	193-731 ng/mL
18 ani		163-584 µg/L	163-584 ng/mL
19 ani		141-483 µg/L	141-483 ng/mL
20 de ani		127-424 µg/L	127-424 ng/mL
21-25 de ani		116-358 µg/L	116-358 ng/mL
26-30 de ani		117-329 µg/L	117-329 ng/mL
31-35 de ani		115-307 µg/L	115-307 ng/mL
36-40 de ani		119-204 µg/L	119-204 ng/mL
41-45 de ani		101-267 µg/L	101-267 ng/mL
46-50 de ani		94-252 µg/L	94-252 ng/mL
51-55 de ani		87-238 µg/L	87-238 ng/mL

56-60 de ani		81-225 µg/L	81-225 ng/mL
61-65 de ani		75-212 µg/L	75-212 ng/mL
66-70 de ani		69-200 µg/L	69-200 ng/mL
71-75 de ani		64-188 µg/L	64-188 ng/mL
76-80 de ani		59-177 µg/L	59-177 ng/mL
81-85 de ani		55-166 µg/L	55-166 ng/mL
Somatostatină	P	<25 ng/L	<25 pg/mL
Testosteron (total)	S		
Bărbați		9,36-37,10 nmol/L	270-1070 ng/dL
Femei		0,21-2,98 nmol/L	6-86 ng/dL
Testosteron liber			
Bărbați (adultți)		312-1041 pmol/L	90-300 pg/mL
Femei (adulte)	S	10,4-65,9 pmol/L	3-19 pg/mL
Tiroglobulină	S	13-318 µg/L	1,3-31,8 ng/mL
Tiroxină totală (T <sub>4</sub> )	S	70-151 nmol/L	5,4-11,7 µg/dL
Tiroxină liberă (T <sub>4</sub> )	S	9,0-16 pmol/L	0,7-1,24 ng/dL
Transferină	S	2,0-4,0 g/L	200-400 mg/dL
Trigliceride (vezi Tabelul 220-5)	S	0,34-2,26 mmol/L	30-200 mg/dL
Triiodtironină liberă (fT <sub>3</sub> )	S	3,7-6,5 pmol/L	2,4-4,2 pg/mL

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-2 TESTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE (CONTINUARE)**

Test	Specimen	Unități SI	Unități convenționale
Triiodtironină, totală (T <sub>3</sub> )	S	1,2-2,1 nmol/L	77-135 ng/dL
Troponina I (în funcție de metodă)	S, P		
Percentilă la 99 din populația sănătoasă		0,0-0,04 µg/L	0,0-0,04 ng/mL
Troponina T	S, P		
Percentilă la 99 din populația sănătoasă		0,0-0,01 µg/L	0,0-0,01 ng/mL
Uree	S	2,5-7,1 mmol/L	7-20 mg/dL

**Abrevieri:** LA, lichid articular; P, plasmă; S, ser; SI, sânge integral.

**TABELUL 220-3 MONITORIZAREA NIVELULUI TOXIC ȘI A NIVELULUI TERAPEUTIC AL MEDICAMENTELOR**

Medicament	Nivel terapeutic		Nivel toxic	
	Unități SI	Unități convenționale	Unități SI	Unități convenționale
Acetaminofen	66-199 $\mu\text{mol/L}$	10-30 $\mu\text{g/mL}$	>1320 $\mu\text{mol/L}$	>200 $\mu\text{g/mL}$
Acid micofenolic	3,1-10,9 $\mu\text{mol/L}$	1,0-3,5 $\text{ng/mL}$	>37 $\mu\text{mol/L}$	>12 $\text{ng/mL}$
Acid valproic	346-693 $\mu\text{mol/L}$	50-100 $\mu\text{g/mL}$	>693 $\mu\text{mol/L}$	>100 $\mu\text{g/mL}$
Amfetamină	150-220 $\text{nmol/L}$	23-30 $\text{ng/mL}$	>1500 $\text{nmol/L}$	>200 $\text{ng/mL}$
Amikacină				
Nivel inferior	0-17 $\mu\text{mol/L}$	0-10 $\mu\text{g/mL}$	>17 $\mu\text{mol/L}$	>10 $\mu\text{g/mL}$
Nivel superior	35-51 $\mu\text{mol/L}$	20-30 $\mu\text{g/mL}$	>60 $\mu\text{mol/L}$	>35 $\mu\text{g/mL}$
Amitriptilină /nortriptilină (total medicament)	430-900 $\text{nmol/L}$	120-250 $\text{ng/mL}$	>1800 $\text{nmol/L}$	>500 $\text{ng/mL}$
Brom	9,4-18,7 $\text{mmol/L}$	75-150 $\text{mg/dL}$	>18,8 $\text{mmol/L}$	>150 $\text{mg/dL}$
Letal			>37,5 $\text{mmol/L}$	>300 $\text{mg/dL}$
Toxicitate severă			>18,8 $\text{mmol/L}$	>150 $\text{mg/dL}$
Toxicitate ușoară			6,4-18,8 $\text{mmol/L}$	51-150 $\text{mg/dL}$
Carbamazepină	17-42 $\mu\text{mol/L}$	4-10 $\mu\text{g/mL}$	>85 $\mu\text{mol/L}$	>20 $\mu\text{g/mL}$
Chinidină	6,2-15,4 $\mu\text{mol/L}$	2,0-5,0 $\mu\text{g/mL}$	>19 $\mu\text{mol/L}$	>6 $\mu\text{g/mL}$

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-3 MONITORIZAREA NIVELULUI TOXIC ȘI A NIVELULUI TERAPEUTIC AL MEDICAMENTELOR (CONTINUARE)**

Medicament	Nivel terapeutic		Nivel toxic	
	Unități SI	Unități convenționale	Unități SI	Unități convenționale
<b>Ciclosporină</b>				
Transplant cardiac				
> 12 luni după transplant	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
0-6 luni după transplant	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
6-12 luni după transplant	125-208 nmol/L	150-250 ng/mL	>208 nmol/L	>250 ng/mL
Transplant de plămâni				
0-6 luni după transplant	250-374 nmol/L	300-450 ng/mL	>374 nmol/L	>450 ng/mL
Transplant hepatic				
Inițiere	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
Menținere	83-166 nmol/L	100-200 ng/mL	>166 nmol/L	>200 ng/mL
Transplant renal				
> 12 luni după transplant	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
0-6 luni după transplant	208-312 nmol/L	250-375 ng/mL	>312 nmol/L	>375 ng/mL
6-12 luni după transplant	166-250 nmol/L	200-300 ng/mL	>250 nmol/L	>300 ng/mL
Clonazepam	32-240 nmol/L	10-75 ng/mL	>320 μmol/L	>100 ng/mL
<b>Cloramfenicol</b>				
Nivel inferior	15-31 μmol/L	5-10 μg/mL	>46 μmol/L	>15 μg/mL

Nivel superior	31-61 µmol/L	10-20 µg/mL	>77 µmol/L	>25 µg/mL
Clordiazepoxid	1,7-10 µmol/L	0,5-3,0 µg/mL	>17 µmol/L	>5,0 µg/mL
Clozapină	0,6-2,1 µmol/L	200-700 ng/mL	>3,7 µmol/L	>1200 ng/mL
Cocaină			>3,3 µmol/L	>1,0 µg/mL
Codeină	43-110 nmol/mL	13-33 ng/mL	>3700 nmol/mL	>1100 ng/mL (letal)
Cofeină	25,8-103 µmol/L	5-20 µg/mL	>206 µmol/L	>40 µg/mL
Desipramină	375-1130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Diazepam (și metaboliți)				
Diazepam	0,7-3,5 µmol/L	0,2-1,0 µg/mL	>7,0 µmol/L	>2,0 µg/mL
Nordiazepam	0,4-6,6 µmol/L	0,1-1,8 µg/mL	>9,2 µmol/L	>2,5 µg/mL
Digoxină	0,64-2,6 nmol/L	0,5-2,0 ng/mL	>5,0 nmol/L	>3,9 ng/mL
Disopiramidă	5,3-14,7 µmol/L	2-5 µg/mL	>20,6 µmol/L	>7 µg/mL
Doxepină și nordoxepină				
Doxepină	0,36-0,98 µmol/L	101-274 ng/mL	>1,8 µmol/L	>503 ng/mL
Nordoxepină	0,38-1,04 µmol/L	106-291 ng/mL	>1,9 µmol/L	>531 ng/mL
Etanol				
Critic cu expunere acută			>54 mmol/L	>250 mg/dL
Limita legală			≥17 mmol/L	≥80 mg/dL
Modificări de comportament			>4,3 mmol/L	>20 mg/dL

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-3 MONITORIZAREA NIVELULUI TOXIC ȘI A NIVELULUI TERAPEUTIC AL MEDICAMENTELOR (CONTINUARE)**

Medicament	Nivel terapeutic		Nivel toxic	
	Unități SI	Unități convenționale	Unități SI	Unități convenționale
Etilenglicol				
Letal			>20 mmol/L	>120 mg/dL
Toxic			>2 mmol/L	>12 mg/dL
Etosuximidă	280-700 $\mu\text{mol/L}$	40-100 $\mu\text{g/mL}$	>700 $\mu\text{mol/L}$	>100 $\mu\text{g/mL}$
Everolimus	3,13-8,35 nmol/L	3-8 ng/mL	>12,5 nmol/L	>12 ng/mL
Fenitoină	40-79 $\mu\text{mol/L}$	10-20 $\mu\text{g/mL}$	>158 $\mu\text{mol/L}$	>40 $\mu\text{g/mL}$
Fenitoină liberă	4,0-7,9 $\mu\text{g/mL}$	1-2 $\mu\text{g/mL}$	>13,9 $\mu\text{g/mL}$	>3,5 $\mu\text{g/mL}$
%	0,08-0,14	8-14%		
Fenobarbital	65-172 $\mu\text{mol/L}$	15-40 $\mu\text{g/mL}$	>258 $\mu\text{mol/L}$	>60 $\mu\text{g/mL}$
Flecainidă	0,5-2,4 $\mu\text{mol/L}$	0,2-1,0 $\mu\text{g/mL}$	>3,6 $\mu\text{mol/L}$	>1,5 $\mu\text{g/mL}$
Gentamicină	280-700 $\mu\text{mol/L}$	40-100 $\mu\text{g/mL}$	>700 $\mu\text{mol/L}$	>100 $\mu\text{g/mL}$
Nivel inferior	0,0-4,2 $\mu\text{mol/L}$	0,0-2,0 $\mu\text{g/mL}$	>42 $\mu\text{mol/mL}$	>2 $\mu\text{g/mL}$
Nivel superior	10-21 $\mu\text{mol/L}$	5-10 $\mu\text{g/mL}$	>25 $\mu\text{mol/mL}$	>12 $\mu\text{g/mL}$
Heroină (diacetil morfină)			>700 $\mu\text{mol/L}$	>200 ng/mL (ca morfină)
Ibuprofen	49-243 $\mu\text{mol/L}$	10-50 $\mu\text{g/mL}$	>970 $\mu\text{mol/L}$	>200 $\mu\text{g/mL}$

**Imipramină (și metaboliți)**

Desimipramină	375-1130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Imipramină + desimipramină – total	563-1130 nmol/L	150-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Lamotrigină	11,7-54,7 μmol/L	3-14 μg/mL	>58,7 μmol/L	>15 μg/mL
Lidocaină	5,1-21,3 μmol/L	1,2-5,0 μg/mL	>38,4 μmol/L	>9,0 μg/mL
Litiu	0,5-1,3 mmol/L	0,5-1,3 meq/L	>2 mmol/L	>2 meq/L
Metadonă	1,0-3,2 μmol/L	0,3-1,0 μg/mL	>6,5 μmol/L	>2 μg/mL
Metamfetamină	0,07-0,34 μmol/L	0,01-0,05 μg/mL	>3,35 μmol/L	>0,5 μg/mL
Metanol			>6 mmol/L	>20 mg/dL
Metotrexat				
Doză mare (24 de ore)	<5,0 μmol/L	<5,0 μmol/L	>5,0 μmol/L	>5,0 μmol/L
Doză mare (48 de ore)	<0,50 μmol/L	<0,50 μmol/L	>0,5 μmol/L	>0,5 μmol/L
Doză mare (72 de ore)	<0,10 μmol/L	<0,10 μmol/L	>0,1 μmol/L	>0,1 μmol/L
Doză mică	0,01-0,1 μmol/L	0,01-0,1 μmol/L	>0,1 mmol/L	>0,1 mmol/L
Morfină	232-286 μmol/L	65-80 ng/mL	>720 μmol/L	>200 ng/mL
Nitroprusiat (ca tiocianat)	103-499 μmol/L	6-29 μg/mL	860 μmol/L	>50 μg/mL
Nortriptilină	190-569 nmol/L	50-150 ng/mL	>1900 nmol/L	>500 ng/mL

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-3 MONITORIZAREA NIVELULUI TOXIC ȘI A NIVELULUI TERAPEUTIC AL MEDICAMENTELOR (CONTINUARE)**

Medicament	Nivel terapeutic		Nivel toxic	
	Unități SI	Unități convenționale	Unități SI	Unități convenționale
Primidonă și metaboliți				
Fenobarbital	65-172 $\mu\text{mol/L}$	15-40 $\mu\text{g/mL}$	>215 $\mu\text{mol/L}$	>50 $\mu\text{g/mL}$
Primidonă	23-55 $\mu\text{mol/L}$	5-12 $\mu\text{g/mL}$	>69 $\mu\text{mol/L}$	>15 $\mu\text{g/mL}$
Procainamidă				
NAPA ( <i>N</i> -acetilprocainamidă)	22-72 $\mu\text{mol/L}$	6-20 $\mu\text{g/mL}$	>126 $\mu\text{mol/L}$	>35 $\mu\text{g/mL}$
Procainamidă	17-42 $\mu\text{mol/L}$	4-10 $\mu\text{g/mL}$	>43 $\mu\text{mol/L}$	>10 $\mu\text{g/mL}$
Salicilați	145-2100 $\mu\text{mol/L}$	2-29 $\text{mg/dL}$	>2900 $\mu\text{mol/L}$	>40 $\text{mg/dL}$
Serolimus				
Transplant renal	4,4-15,4 $\text{nmol/L}$	4-14 $\text{ng/mL}$	>16 $\text{nmol/L}$	>15 $\text{ng/mL}$
Tacrolimus (FK 506)				
Cord				
Inițiere	19-25 $\text{nmol/L}$	15-20 $\text{ng/mL}$		
Menținere	6-12 $\text{nmol/L}$	5-10 $\text{ng/mL}$		
Rinichi și ficat				
Inițiere	12-19 $\text{nmol/L}$	10-15 $\text{ng/mL}$	>25 $\text{nmol/L}$	>20 $\text{ng/mL}$
Menținere	6-12 $\text{nmol/L}$	5-10 $\text{ng/mL}$	>25 $\text{nmol/L}$	>20 $\text{ng/mL}$

Teofilină	56-111 µg/mL	10-20 µg/mL	>168 µg/mL	>30 µg/mL
Tiocianat				
După perfuzie cu nitroprusiat	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	>50 µg/mL
Fumători	52-206 µmol/L	3-12 µg/mL		
Nefumători	17-69 µmol/L	1-4 µg/mL		
Tobramicină				
Nivel inferior	0,0-4,3 µg/L	0-2 µg/mL	>4,3 µg/L	>2 µg/mL
Nivel superior	11-22 µg/L	5-10 µg/mL	>26 µg/L	>12 µg/mL
Vancomicină				
Nivel inferior	3,5-10,4 µmol/L	5-15 µg/mL	>14 µmol/L	>20 µg/mL
Nivel superior	14-28 µmol/L	20-40 µg/mL	>55 µmol/L	>80 µg/mL



**TABELUL 220-4 VITAMINE ȘI OLIGOMINERALE**

Specimen	Test	Valori de referință	
		Unități SI	Unități convenționale
Acid folic	ER	340-1020 nmol/L celule	150-450 ng/mL celule
Acid folic	S	12,2-40,8 nmol/L	5,4-18,0 ng/mL
Aluminiu	S	<0,2 μmol/L	<5,41 μg/L
Arsenic	SI	0,03-0,31 μmol/L	2-23 μg/L
Beta-caroten	S	0,07-1,43 μmol/L	4-77 μg/dL
Cadmiu	SI	<44,5 nmol/L	<5,0 μg/L
Coenzima Q10 (ubiquinonă)	P	433-1532 μg/L	433-1532 μg/L
Cupru	S	11-22 μmol/L	70-140 μg/d
Plumb (adult)	S	<0,5 μmol/L	<10 μg/dL
Mercur	SI	3,0-294 nmol/L	0,6-59 μg/L
Seleniu	S	0,8-2,0 μmol/L	63-160 μg/L
Vitamina A	S	0,7-3,5 μmol/L	20-100 μg/dL
Vitamina B <sub>1</sub> (tiamină)	S	0-75 nmol/L	0-2 μg/dL
Vitamina B <sub>2</sub> (riboflavină)	S	106-638 nmol/L	4-24 μg/Ld
Vitamina B <sub>6</sub>	P	20-121 nmol/L	5-30 μg/mL
Vitamina B <sub>12</sub>	S	206-735 pmol/L	279-996 pg/mL
Vitamina C (acid ascorbic)	S,	23-57 μmol/L	0,4-1,0 mg/mL
Vitamina D <sub>3</sub> , 1,25-hidroxi, total	S,P	36-180 pmol/L	15-75 pg/mL
Vitamina D <sub>3</sub> , 0,25-hidroxi, total	P	75-250 nmol/L	30-100 ng/mL
Vitamina E	S	12-42 μmol/L	5-18 μg/mL
Vitamina K	S	0,29-2,64 nmol/L	0,13-1,19 ng/mL
Zinc	S	11,5-18,4 μmol/L	75-120 μg/dL

**Abrevieri:** ER, eritrocite; P, plasmă; S, ser; SI, sânge integral.

**TABELUL 220-5 CLASIFICAREA COLESTEROLULUI LDL, TOTAL ȘI HDL****LDL-colesterol**

< 70 mg/dL	Opțiune terapeutică pentru pacienții cu risc foarte înalt
> 100 mg/dL	Optim
100-129 mg/dL	Aproape optim/mai crescut față de optim
130-159 mg/dL	Crescut la limită
160-189 mg/dL	Crescut
≥ 190 mg/dL	Foarte crescut

**Colesterol total**

< 200 mg/dL	De dorit
200-230 mg/dL	Crescut la limită
≥ 240 mg/dL	Crescut

**HDL-colesterol**

< 40 mg/dL	Scăzut
≥ 60 mg/dL	Crescut

**Abrevieri:** LDL, lipoproteine cu densitate mică; HDL, lipoproteine cu densitate mare.

**Sursă:** rezumatul celui de-al treilea raport al National Cholesterol Education Program (NCEP) pentru detectarea, evaluarea și tratamentul hipercolesterolemiei la adulți, *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

Implicațiile studiilor clinice recente ale National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. S. M. Grundy et al. For the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: *Circulation* 110:227, 2004.

**VALORI DE REFERINȚĂ PENTRU TESTE SPECIFICE**

(Tabelele 220-6 până la 220-9)



TABLE 220-6 LICHIDUL CEFALORAHIDIAN<sup>a</sup>

Constituent	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Amoniac	15-47 μmol/L	25-80 μg/dL
Creatinină	44-168 μmol/L	0,5-1,9 mg/dl
Electroliți		
Calciu	1,0-1,5 mmol/L	2,1-3,0 meq/L
Clor	116-122 mmol/L	116-122 meq/L
Concentrația CO <sub>2</sub>	20-24 mmol/L	20-24 meq/L
Magneziu	1,0-1,2 mmol/L	2,0-2,5 meq/L
Potasiu	2,7-3,9 mmol/L	2,7-3,9 meq/L
Sodiu	137-145 mmol/L	137-145 meq/L
Eritrocite	0	0
Glucoză	2,22-3,89 mmol/L	40-70 mg/dl
Lactat	1-2 mmol/L	10-20 mg/dl
Leucocite		
Diferențiale:		
Limfocite	60-70%	
Monocite	30-50%	
Neutrofile	Nu	
Totale	0-5 celule mononuclea- re pe μL	
Osmolaritate	292-297 mmol/kg apă	292-297 mosmol/L
P <sub>CO2</sub>	6-7 kPa	45-49 mmHg
pH	7,31-7,34	
Presiunea LCR		50-180 mmH <sub>2</sub> O
Proteină mielinică de bază	<4 μg/L	
Proteine totale:		
Albumină	0,066-0,442 g/L	6,6-44,2 mg/dl
Cisternal	0,15-0,25 g/L	15-25 mg/dl
Fagocite oligoclonale (OGB)	<2 fagocite care nu sunt prezente în proba de ser	
IgG	0,009-0,057 g/L	0,9-5,7 mg/dl
Indice IgG <sup>b</sup>	0,29-0,59	
Lombar	0,15-0,5 g/L	15-50 mg/dl
Ventricular	0,06-0,15 g/L	6-15 mg/dl
Volumul LCR (adult)	~ 150 mL	

<sup>a</sup> Din moment ce concentrațiile lichidului cefalorahidian sunt valori de echilibru, este recomandată măsurarea aceluiași parametri în plasma sanguină în același timp. Totuși, există un timp de latență până la atingerea echilibrului, iar nivelurile cefalorahidiene ale constituenților plasmatici, care pot fluctua rapid (precum glucoza plasmatică), pot să nu atingă valori stabile decât după o perioadă de latență semnificativă.

<sup>b</sup> Indice IgG = IgG LCR (mg/dL) x albumină serică (g/dL) / IgG seric (g/dL) x albumina LCR (mg/dL).

**TABELUL 220-7 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE**

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
17-cetosteroizi	3-12 mg/zi	3-12 mg/zi
Acid 5-hidroxiindolace- tic (5-HIAA)	0-78,8 $\mu$ mol/zi	0-15 mg/zi
Acid uric (dietă nor- mală)	1,49-4,76 mmol/zi	250-800 mg/zi
Acid vanililmandelic (VMA)	<30 $\mu$ mol/d	<6 mg/zi
Aciditate titrabilă	20-40 mmol/zi	20-40 mmol/zi
Aldosteron	Dietă normală: 6-25 $\mu$ g/zi	Dietă normală: 6-25 $\mu$ g/zi
	Dietă hiposodată: 17-44 $\mu$ g/zi	Dietă hiposodată: 17-44 $\mu$ g/zi
	Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 $\mu$ g/zi	Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 $\mu$ g/zi
Aluminiu	0,19-1,11 $\mu$ mol/L	5-30 $\mu$ g/L
Amilază		4-400 U/L
Amoniac	30-50 mmol/zi	30-50 meq/zi
Arsenic	0,07-0,67 $\mu$ mol/zi	5-50 $\mu$ g/zi
Beta <sub>2</sub> -microglobulină	0-160 $\mu$ g/L	0-160 $\mu$ g/L
Calciu (calciu în die- tă 10 mEq/zi sau 200 mEq/zi)	<7,5 mmol/zi	<300 mg/zi
Cetone (acetonă)	Negativ	Negativ
Citrat	320-1 240 mg/zi	320-1240 mg/zi
Clor	140-250 mmol/zi	140-250 mmol/zi
Coproporfirine (tip I și III)	0-20 $\mu$ mol/mol creatinină	0-20 $\mu$ mol/mol creatinină
Cortizol liber	55-193 nmol/zi	20-70 $\mu$ g/zi
Creatinină	8,8-14 mmol/zi	1,0-1,6 g/zi
Creatinină, ca crea- tinină		
Bărbați	<380 $\mu$ mol/zi	<50 mg/zi
Femei	<760 $\mu$ mol/zi	<100 mg/zi
Cupru	<0,95 $\mu$ mol/zi	<60 $\mu$ g/zi
Densitate specifică		
După 12 ore de aport de apă deliberat	$\leq 1,003$	$\leq 1,003$
După 12 ore de restricție lichidiană	$> 1,025$	$> 1,025$
Dopamină	392-2876 nmol/zi	60-440 $\mu$ g/zi

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-7 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE (CONTINUARE)**

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Eozinofile	<100 eozinofile/mL	<100 eozinofile/mL
Epinefrină	0-109 nmol/zi	0-20 µg/zi
Fosfat (fosfor) (variază cu aportul)	12,9-42,0 mmol/zi	400-1300 mg/zi
Glucoză (metoda cu gluco-oxidază)	0,3-1,7 mmol/zi	50-300 mg/zi
Hidroxiprolină	53-328 µmol/zi	53-328 µmol/zi
Iod (spot-urină)		
Clasificarea OMS a deficitului de iod:		
Deficit moderat	20-49 µg/L	20-49 µg/L
Deficit sever	<20 µg/L	<20 µg/L
Deficit ușor	50-100 µg/L	50-100 µg/L
Fără deficit	>100 µg/L	>100 µg/L
Metanefrine		
Metanefrină	30-350 µg/zi	30-350 µg/zi
Normetanefrină	50-650 µg/zi	50-650 µg/zi
Microalbumină		
Albuminurie clinică	>0,3 g/zi	>300 mg/zi
Microalbuminurie	0,03-0,30 g/zi	30-300 mg/zi
Normal	0,0-0,03 g/zi	0-30 mg/zi
Norepinefrină	89-473 nmol/zi	15-80 µg/zi
N-telopeptid, NTx		
Bărbați	21-83 nmol BCE/mmol creatinină	21-83 nmol BCE/mmol creatinină
BCE = echivalent co-lagenos		
Femei premenopauză	17-94 nmol BCE/mmol creatinină	17-94 nmol BCE/mmol creatinină
Femei, postmenopauză	26-124 nmol BCE/mmol creatinină	26-124 nmol BCE/mmol creatinină
Osmolalitate	500-800 kg/kg apă	500-800 kg/kg apă
Oxalat		
Bărbați	80-500 µmol/zi	7-44 mg/g
Femei	45-350 µmol/zi	4-31 mg/g
pH	5,0-9,0	5,0-9,0
Porfobilinogen	Nu	Nu
Potasiu (variază cu aportul)	25-100 mmol/zi	25-100 meq/zi

**TABELUL 220-7 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE (CONTINUARE)**

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Proteine	<0,15 g/zi	<150 g/zi
Proteine Bence-Jones, urină, test calitativ	Neaplicabil	Nedectabil
Proteine Bence-Jones, urină, test cantitativ		
Fără Kappa	1,4-24,2 mg/L	0,14-2,42 mg/dL
Fără Lambda	0,2-6,7 mg/L	0,02-0,67 mg/dL
Raport K/L	2,04-10,37	2,04-10,37 mg/zi
Raport clearance amilază/clearance creatinină [(Cl <sub>am</sub> /Cl <sub>cr</sub> ) x 100]	1-5	1-5
Raport microalbumine/creatinină		
Albuminurie clinică	>34 g/mol creatinină	>300 µg/mg creatinină
Microalbuminurie	3,4-34 g/mol creatinină	30-300 µg/mg creatinină
Normal	0-3,4 g/mol creatinină	0-30 µg/mg creatinină
Raport proteine/creatinină	Bărbați: 15-68 mg/g	Bărbați: 15-68 mg/g
	Femei: 10-107 mg/g	Femei: 10-107 mg/g
Rata de filtrare glomerulară	>60 mL/min/1,73 m <sup>3</sup>	>60 mL/min/1,73 m <sup>3</sup>
	Pentru afroamericani, rezultatul se multiplică cu 1,21	Pentru afroamericani, rezultatul se multiplică cu 1,21
Reabsorbție tubulară (fosfor)	0,79-0,94 pentru încărcare filtrată	79-94% pentru încărcare filtrată
Sediment		
Bacterii	Nu	
Celule scuamoase	Nu	
Celule tubulare	Nu	
Celule vezicale	Nu	
Cilindri ceroși	Nu	
Cilindri epiteliali	Nu	
Cilindri granulari	Nu	
Cilindri hematici	Nu	
Cilindri hialini	0-5/câmp de joasă putere	
Cilindri leucocitari	Nu	
Cilindri mari	Nu	

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-7 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE (CONTINUARE)**

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Cristale	Nu	
Eritrocite	0-2/câmp de înaltă putere	
Leucocite	0-2/câmp de înaltă putere	
Sodiu (în funcție de aport)	100-260 mmol/d	100-260 meq/zi
Uree	214-607 mmol/zi	6-17 g/zi

**TABELUL 220-8A NUMĂRUL CELULELOR NUCLEATE DIFERENȚIATE DIN ASPIRATULA DE MĂDUVĂ HEMATOPOIETICĂ<sup>a</sup>**  
(vezi HPIM-18 [Cap. 57](#), e17)

	Valori observate (%)	95% din valoare (%)	Medie (%)
Bazofile	0-0,8	0-0,4	0,1
Celule blastice	0-3,2	0-3,0	1,4
Celule plasmatică	0-1,4	0-1,2	0,6
Eozinofile	0,4-4,2	0,3-4,2	2,2
Eozinofile plus mielocite eozinofilice	0,9-7,4	0,7-6,3	3,5
Eritroblaști			
Bărbați	18,0-39,4	16,2-40,1	28,1
Femei	14,0-31,8	13,0-32,0	22,5
Limfocite	4,6-22,6	6,0-20,0	13,1
Macrofage	0-1,8	0-1,3	0,4
Metamielocite	1-7,0	2,3-5,9	4,1
Mielocite eozinofile	0-5,0	0-2,8	1,3
Mielocite neutrofile	4-21,4	3,7-10,0	7,6
Monocite	0-3,2	0-2,6	1,3
Neutrofile			
Bărbați	21,0-45,6	21,9-42,3	32,1
Femei	29,6-46,6	28,8-45,9	37,4
Promielocite	3,6-13,2	3,2-12,4	7,8
Raport M/E			
Bărbați	1,1-4,0	1,1-4,1	2,1
Femei	1,6-5,4	1,6-5,2	2,8

<sup>a</sup> Pe baza aspiratelor de măduvă hematopoietică obținute de la 50 de voluntari sănătoși (30 de bărbați și 20 de femei).

**Abrevieri:** M:E, raport mieloid/eritroid.

**Sursă:** B. J. Bain: Br J Haematol, 94:206, 1996.

**TABELUL 220-8B CELULARITATEA MĂDUVEI HEMATOPOIETICE**

Vârstă	Valoare observată	95% din valoare	Medie
Sub 10 ani	59,0-95,1%	72,9-84,7%	78,8%
10-19 ani	41,5-86,6%	59,2-69,4%	64,3%
20-29 de ani	32,0-83,7%	54,1-61,9%	58,0%
30-39 de ani	30,3-81,3%	41,1-54,1%	47,6%
40-49 de ani	16,3-75,1%	43,5-52,9%	48,2%
50-59 de ani	19,7-73,6%	41,2-51,4%	46,3%
60-69 de ani	16,3-65,7%	40,8-50,6%	45,7%
70-79 de ani	11,3-47,1%	22,6-35,2%	28,9%

Sursă: după R. J. Hartsock et al.: Am J Clin. Pathol.; 43-226, 1965

**TABELUL 220-9 ANALIZA MATERIILOR FECALE**

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Acizi grași	0-21 mmol/d	0-6 g/kg/24 ore
Alfa-1-antitripsină	≤540 mg/L	≤54 mg/d
Apă	<0,75	<75%
Azot	<178 mmol/d	<2,5 g/24 ore
Cantitate	0,1-0,2 kg/d	100-200 g/24 ore
Coproporfirină	611-1832 nmol/d	400-1200 μg/24 ore
Leucocite	Nu	Nu
Lipide		
Adult		<7 g/d
Adult cu dietă fără grăsimi		<4 g/d
pH	7,0-7,5	
Potasiu	14-102 mmol/d	14-102 mmol/L
Sânge ocult	Negativ	Negativ
Sodiu	7-72 mmol/L	7-72mmol/L
Osmolaritate	280-325 mosmol/kg	280-325 mosmol/kg
Tripsină		20-95 U/g
Urobilinogen	85-510 μmol/d	50-300 mg/24 ore
Uroporfirine	12-48 nmol/d	10-40 μ/24 ore

Sursă: adaptat după F. T. Fishvach, M. B. Dunning III: *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams, 2004.



## ■ TESTE FUNCȚIONALE SPECIALE (TABELELE 220-10 PÂNĂ LA 220-14)

TABELUL 220-10 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
17-cetosteroizi	3-12 mg/zi	3-12 mg/zi
Acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA)	0-78,8 μmol/zi	0-15 mg/zi
Acid uric (dietă normală)	1,49-4,76 mmol/zi	250-800 mg/zi
Acid vanililmandelic (VMA)	<30 μmol/d	<6 mg/zi
Aciditate titrabilă	20-40 mmol/zi	20-40 mmol/zi
Aldosteron	Dietă normală: 6-25 μg/zi	Dietă normală: 6-25 μg/zi
	Dietă hiposodată: 17-44 μg/zi	Dietă hiposodată: 17-44 μg/zi
	Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 μg/zi	Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 μg/zi
Aluminiu	0,19-1,11 μmol/L	5-30 μg/L
Amilază		4-400 U/L
Amoniac	30-50 mmol/zi	30-50 meq/zi
Arsenic	0,07-0,67 μmol/zi	5-50 μg/zi
Beta <sub>2</sub> -microglobulină	0-160 μg/L	0-160 μg/L
Calciu (calciu în dietă 10 mEq/zi sau 200 mEq/zi)	<7,5 mmol/zi	<300 mg/zi
Cetone (acetonă)	Negativ	Negativ
Citrat	320-1 240 mg/zi	320-1240 mg/zi
Clor	140-250 mmol/zi	140-250 mmol/zi
Coproporfirine (tip I și III)	0-20 μmol/mol creatinină	0-20 μmol/mol creatinină
Cortizol liber	55-193 nmol/zi	20-70 μg/zi
Creatină ca creatinină		
Bărbați	<380 μmol/zi	<50 mg/zi
Femei	<760 μmol/zi	<100 mg/zi
Creatinină	8,8-14 mmol/zi	1,0-1,6 g/zi
Cupru	<0,95 μmol/zi	<60 μg/zi
Densitate specifică		
După 12 ore de restricție lichidiană	>1,025	>1,025
După 12 ore de aport de apă deliberat	≤1,003	≤1,003

**TABELUL 220-10 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE (CONTINUARE)**

Test	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Dopamină	392-2876 nmol/zi	60-440 µg/zi
Eozinofile	<100 eozinofile/mL	<100 eozinofile/mL
Epinefrină	0-109 nmol/zi	0-20 µg/zi
Fosfat (fosfor) (variază cu aportul)	12,9-42,0 mmol/zi	400-1300
Glucoză (metoda cu gluco-oxidază)	0,3-1,7 mmol/zi	50-300 mg/zi
Hidroxiprolină	53-328 µmol/zi	53-328 µmol/zi
Iod (spot-urină)		
Clasificarea OMS a deficitului de iod:		
Deficit moderat	20-49 µg/L	20-49 µg/L
Deficit sever	<20 µg/L	<20 µg/L
Deficit ușor	50-100 µg/L	50-100 µg/L
Fără deficit	>100 µg/L	>100 µg/L
Metanefrine		
Metanefrină	30-350 µg/zi	30-350 µg/zi
Normetanefrină	50-650 µg/zi	50-650 µg/zi
Microalbumină		
Albuminurie clinică	>0,3 g/zi	>300 mg/zi
Microalbuminurie	0,03-0,30 g/zi	30-300 mg/zi
Normal	0,0-0,03 g/zi	0-30 mg/zi
Norepinefrină	89-473 nmol/zi	15-80 µg/zi
N-telopeptid (cross-linkat), NTx		
Bărbați	21-83 nmol BCE/mmol creatinină	21-83 nmol BCE/mmol creatinină
Femei premenopauză	17-94 nmol BCE/mmol creatinină	17-94 nmol BCE/mmol creatinină
Femei postmenopauză	26-124 nmol BCE/mmol creatinină	26-124 nmol BCE/mmol creatinină
BCE = echivalent colagenos		
Osmolalitate	100-800 kg/kg apă	100-800 kg/kg apă
Oxalat		
Bărbați	80-500 µmol/zi	7-44
Femei	45-350 µmol/zi	4-31

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-10 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE**  
(CONTINUARE)

Test	Unități SI	Valori de referință
		Unități convenționale
pH	5,0-9,0	5,0-9,0
Porfobilinogen	Nu	Nu
Potasiu (variază cu aportul)	25-100 mmol/zi	25-100
Proteine	<0,15 g/zi	<150
Proteine Bence-Jones, urină, test calitativ	Neaplicabil	Nedectabil
Proteine Bence-Jones, urină, test cantitativ		
Fără Kappa	1,4-24,2 mg/L	0,14-2,42 mg/dL
Fără Lambda	0,2-6,7 mg/L	0,02-0,67 mg/dL
Raport K/L	2,04-10,37	2,04-10,37
Raport clearance amilază/ clearance creatinină [ $(Cl_{am}/Cl_{cr}) \times 100$ ]	1-5	1-5
Raport microalbumine/creatinină		
Albuminurie clinică	>34 g/mol creatinină	>300 µg/mg creatinină
Microalbuminurie	3,4-34 g/mol creatinină	30-300 µg/mg creatinină
Normal	0-3,4 g/mol creatinină	0-30 µg/mg creatinină
Raport proteine/creatinină		
Bărbați	15-68 mg/g	15-68
Femei	10-107 mg/g	10-107
Rata de filtrare glomerulară	>60 mL/min/1,73 m <sup>3</sup>	>60 mL/min/1,73 m <sup>3</sup>
	Pentru afroamericani, rezultatul se multiplică cu 1,21	Pentru afroamericani, rezultatul se multiplică cu 1,21
Reabsorbție tubulară (fosfor)	0,79-0,94 pentru încărcare filtrată	79-94% pentru încărcare filtrată
Sediment		
Bacterii	Nu	
Celule scuamoase	Nu	
Celule tubulare	Nu	
Celule vezicale	Nu	
Cilindri ceroși	Nu	
Cilindri epiteliali	Nu	
Cilindri granulari	Nu	
Cilindri hematici	Nu	

**TABELUL 220-10 SUMARUL DE URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE**  
(CONTINUARE)

Test	Unități SI	Valori de referință	
		Unități convenționale	
Cilindri hialini	0-5/câmp de joasă putere		
Cilindri leucocitari	Nu		
Cilindri mari	Nu		
Cristale	Nu		
Eritrocite	0-2/câmp de înaltă putere		
Leucocite	0-2/câmp de înaltă putere		
Sodiu (variază în funcție de aport)	100-260 mmol/d	100-260 meq/zi	
Uree	214-607 mmol/zi	6-17 g/zi	



TABELUL 220-11 TESTE FUNCȚIONALE CIRCULATORII

Test	Valori de referință	
	Unități SI (medie)	Unități convenționale (medie)
Aportul maxim de oxigen	35 mL/min (20-60 mL/min)	35 mL/min (20-60 mL/min)
(40 mmHg) (DP, presiune VS dezvoltată)	3,32±0,84 volum telediastolic pe secundă	3,32±0,84 volum telediastolic pe secundă
Fracție de ejeție sistolică medie ponderată (angiografie); velocitate medie a scurtării fibrelor circumferențiale (angiografie)	1,83±0,56 circumferințe pe secundă	1,83±0,56 circumferințe pe secundă
Contractia ventriculului stâng		
Indexul contracție-bătăie	50±20,0 (g·m)/m <sup>2</sup> (30-110)	50±20,0 (g·m)/m <sup>2</sup> (30-110)
Indexul contracție pe minut a ventriculului stâng	1,8-6,6 [(kg·m)/m <sup>2</sup> ]/min	1,8-6,6 [(kg·m)/m <sup>2</sup> ]/min
Indexul consumului de oxigen	110-150 mL	110-150 mL
Debitul cardiac (Fisch)	2,5-3,6 L/m <sup>2</sup> de suprafață corporală pe minut	2,5-3,6 L/m <sup>2</sup> de suprafață corporală pe minut
DP când DP = 5, kPa	(37,6±12,2)/s	(37,6±12,2)/s
Fracție de ejeție: volum-bătăie/volum telediastolic (SV/EDV)	0,67±0,08 (0,55-0,78)	0,67±0,08 (0,55-0,78)
Gradientul arteriovenos de oxigen	30-50 mL/L	30-50 mL/L
Indexul de contractilitate		
Maxim ventricular stâng $dp/dt$ ( $dp/dt$ )	220 kPa/s (176-250 kPa/s)	1650 mmHg/s (1320-1880) mmHg/s
Rezistența vasculară pulmonară	2-12 (kPa·s)/L	20-130 (dyn·s)/cm <sup>5</sup>
Rezistența vasculară sistemică	77-150 (kPa·s)/L	770-1600 (dyn·s)/cm <sup>5</sup>
Volum telediastolic (SV/EDV)	70±20,0 mL/m <sup>2</sup> (60-88 mL/m <sup>2</sup> )	70±20,0 mL/m <sup>2</sup> (60-88 mL/m <sup>2</sup> )
Volum telesistolic	25±5,0 mL/m <sup>2</sup> (20-33 mL/m <sup>2</sup> )	25±5,0 mL/m <sup>2</sup> (20-33 mL/m <sup>2</sup> )

Sursă: E. Braunwald et al: Heart Disease, 6th, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 2001.

**TABELUL 220-12** TESTE GASTROINTESTINALE

Test	Rezultate	
	Unități SI	Unități convenționale
<b>Debitul de acid</b>		
Bazal		
bărbați (medie $\pm$ 1 SD)	$0,8 \pm 0,6 \mu\text{mol/s}$	$3,0 \pm 2,0 \text{ meq/h}$
femei (medie $\pm$ 1 SD)	$0,6 \pm 0,5 \mu\text{mol/s}$	$2,0 \pm 1,8 \text{ meq/h}$
Maximal (după administrare s.c. de histamină acid fosfat, 0,004 mg/kg corp și precedată de 50 mg prometazină sau după betazole, 1,7 mg/kg corp, sau pentagastrin 6 $\mu\text{g/kg}$ corp)		
bărbați (medie $\pm$ 1 SD)	$6,4 \pm 1,4 \mu\text{mol/s}$	$23 \pm 5 \text{ meq/h}$
femei (medie $\pm$ 1 SD)	$4,4 \pm 1,4 \mu\text{mol/s}$	$16 \pm 5 \text{ meq/h}$
Raport debit acid bazal/debit acid maximal	$\leq 0,6$	$\leq 0,6$
Gastrină serică	0-200 $\mu\text{g/L}$	0-200 $\text{pg/L}$
<b>Sucul gastric</b>		
Reacție		
aciditate titrabilă a sucului gastric à jeun	4-9 $\mu\text{mol/s}$	15-35 $\text{meq/h}$
pH	1,6-1,8	1,6-1,8
Volum		
24 de ore	2-3 L	2-3 L
bazal, à jeun	30-70 $\text{mL/h}$	30-70 $\text{mL/h}$
nocturn	600-700 mL	600-700 mL
<b>Teste de absorbție</b>		
D-xiloză: à jeun, 25 g xiloză în apă se administrează per os dimineața		
Ser, la 2 ore după administrare	2,0-3,5 $\text{mmol/L}$	30-52 $\text{mg/dL}$
Urina se colectează în următoarele 5 ore	25% din doza ingerată	25% din doza ingerată
plasmă		$> 3,6 (\pm 1,1) \mu\text{g/mL}$ la 90 de minute
urină	$> 50\%$ recuperat în 6 ore	$> 50\%$ recuperat în 6 ore
Vitamina A: se ia o probă de sânge à jeun și se administrează oral 200 000 de unități de vitamina A uleioasă	Nivelul seric à jeun trebuie să se dubleze în 3-5 ore	Nivelul seric à jeun trebuie să se dubleze în 3-5 ore

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-12 TESTE GASTROINTESTINALE (CONTINUARE)**

Test	Rezultate	
	Unități SI	Unități convenționale
Testul la secretină (funcția pancreasului exocrin): o unitate pe kgcorp, i.v.		
concentrația bicarbonatului	> 80 mmol/L	> 80 meq/L
debitul bicarbonatului în 30 de minute	> 10 mmol	> 10 meq/L
volum (sucul pancreatic) în 80 de minute	> 2,0 mL/kg	> 2,0 mL/kg

**TABELUL 220-13 VALORI NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI**

	Femei	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal	Bărbați	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal
<b>Dimensiunile atriliilor</b>								
Aria AS, cm <sup>2</sup>	<20	20-30	30-40	≥41	<20	20-30	30-40	≥41
Axa mică a AD, cm	2,9-4,5	4,6-4,9	5,0-5,4	≥5,5	2,9-4,5	4,6-4,9	5,0-5,4	≥5,5
Axa mică a AD/BSA, cm/cm <sup>2</sup>	1,7-2,5	2,6-2,8	2,9-3,1	≥3,2	1,7-2,5	2,6-2,8	2,9-3,1	≥3,2
Diametrul AS, cm	2,7-3,8	3,9-4,2	4,3-4,6	≥4,7	3,0-4,0	4,1-4,6	4,7-5,2	≥5,3
Diametrul AS/BSA, cm/cm <sup>2</sup>	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	≥3,0	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	≥3,0
Volum AS, mL	22-52	53-62	63-72	≥73	18-58	59-68	69-78	≥79
Volum AS/BSA, mL/cm <sup>2</sup>	16-28	29-33	34-39	≥40	16-28	29-33	34-39	≥40
<b>Dimensiunile cordului drept (cm)</b>								
Diametrul arterei pulmonare sub valva pulmonară	1,5-2,1	2,2-2,5	2,6-2,9	≥3,0	1,5-2,1	2,2-2,5	2,6-2,9	≥3,0
Diametrul bazal	2,0-2,8	2,9-3,3	3,4-3,8	≥3,9	2,0-2,8	2,9-3,3	3,4-3,8	≥3,9
Diametrul mediu	2,7-3,3	3,4-3,7	3,8-4,1	≥4,2	2,7-3,3	3,4-3,7	3,8-4,1	≥4,2
Diametrul RVOT deasupra valvei aortice	2,5-2,9	3,0-3,2	3,3-3,5	≥3,6	2,5-2,9	3,0-3,2	3,3-3,5	≥3,6
Diametrul RVOT deasupra valvei pulmonare	1,7-2,3	2,4-2,7	2,8-3,1	≥3,2	1,7-2,3	2,4-2,7	2,8-3,1	≥3,2
Distanța bază-apex	7,1-7,9	8,0-8,5	8,6-9,1	≥9,2	7,1-7,9	8,0-8,5	8,6-9,1	≥9,2

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-13 VALORI NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI (CONTINUARE)**

	Femei	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal	Bărbați	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal
Dimensiunile și funcția ventriculului drept în vedere 4-chamber								
Aria diastolică, cm <sup>2</sup>	nov.28	29-32	33-37	≥38	nov.28	29-32	33-37	≥38
Aria sistolică, cm <sup>2</sup>	7,5-16	17-19	20-22	≥23	7,5-16	17-19	20-22	≥23
Modificarea ariei fracționale, %	32-60	25-31	18-24	≤17	32-60	25-31	18-24	≤17
Dimensiunile ventriculului stâng								
Diametrul diastolic, cm	3,9-5,3	5,4-5,7	5,8-6,1	≥6,2	4,2-5,9	6,0-6,3	6,4-6,8	≥6,9
Diametrul diastolic/BSA, cm/m <sup>2</sup>	2,4-3,2	3,3-3,4	3,5-3,7	≥3,8	2,2-3,1	3,2-3,4	3,5-3,6	≥3,7
Diametrul diastolic/înălțime, cm/m	2,5-3,2	3,3-3,4	3,5-3,6	≥3,7	2,4-3,3	3,4-3,5	3,6-3,7	≥3,8
Grosimea peretelui posterior, cm	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
Grosimea septului, cm	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
Funcția ventriculară stângă								
Fracție de ejeție, metoda 2 D	≥55	45-54	30-44	≤29	≥55	45-54	30-44	≤29
Scurtarea fracțională a peretelui	15-23	13-14	11.dec	≤10	14-22	dec.13	10.nov	≤9
Scurtarea fracțională endocardică (%)	27-45	22-26	17-21	≤16	25-43	20-24	15-19	≤14
Insuficiența aortică, indice de gravitate								
Fracție de regurgitație, %		<30	30-49	≥50		<30	30-49	≥50
Jet CSA/LVOT CSA%		<5	mai.59	≥60		<5	mai.59	≥60

Lățime jet/lățime LVOT		<25	25-64	≥65		<25	25-64	≥65
Lățimea venei contractate		<0,30	0,30-0,60	≥0,60		<0,30	0,30-0,60	≥0,60
Suprafața efectivă a orificiului de regurgitație, cm <sup>2</sup>		<0,10	0,10-0,29	≥0,30		<0,10	0,10-0,29	≥0,30
Volum de regurgitație, mL/bătaie		<30	30-59	≥60		<30	30-59	≥60
Insuficiența mitrală, indici de gravitate								
Fracție de regurgitație, %		<30	30-49	≥50		<30	30-49	≥50
Lățimea venei contractate		<0,30	0,30-0,69	≥0,70		<0,30	0,30-0,69	≥0,70
Suprafața efectivă a orificiului de regurgitație, cm <sup>2</sup>		<0,20	0,20-0,39	≥0,40		<0,20	0,20-0,39	≥0,40
Volum de regurgitație, mL/bătaie		<30	30-59	≥60		<30	30-59	≥60
Masa ventriculului stâng, metoda 2 D								
Masa, g	66-150	151-171	172-182	≥183	96-200	201-227	228-254	≥255
Masa/BSA, g/m <sup>2</sup>	44-88	89-100	101-112	≥113	50-102	103-116	117-130	≥131
Stenoza aortică, clasificare în funcție de gravitate								
Aria valvei indexată, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>		>0,85	0,60-0,85	<0,6		>0,85	0,60-0,85	<0,6
Aria valvei, cm <sup>2</sup>		>1,5	1,0-1,5	<1,0		>1,5	1,0-1,5	<1,0
Gradientul mediu, mmHg		<20	20-40	>40		<20	20-40	>40
Raportul vitezei		>0,50	0,25-0,50	<0,25		>0,50	0,25-0,50	<0,25
Viteza jetului aortic, m/s		2,6-2,9	3,0-4,0	>4,0		2,6-2,9	3,0-4,0	>4,0

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 220-13 VALORI NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI (CONTINUARE)

	Femei	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal	Bărbați	Ușor anormal	Moderat anormal	Sever anormal
Stenoza mitrală, clasificare în funcție de gravitate								
Aria valvei, cm <sup>2</sup>		>1,5	1,0-1,5	<1,0		>1,5	1,0-1,5	<1,0
Gradientul mediu, mmHg		<5	05.oct	>10		<5	05.oct	>10
Presiunea arterei pulmonare, mmHg		<30	30-50	>50		<30	30-50	>50
Volume ventriculare stângi								
Diastolic, mL	56-104	105-117	118-130	≥131	67-155	156-178	179-201	≥202
Diastolic/BSA, mL/m <sup>2</sup>	35-75	76-86	87-96	≥97	35-75	76-86	87-96	≥97
Sistolic, mL	19-49	50-59	60-69	≥70	22-58	59-70	71-82	≥83
Sistolic/BSA, mL/m <sup>2</sup>	dec.30	31-36	37-42	≥43	dec.30	31-36	37-42	≥43

**Abrevieri:** BSA, aria suprafeței corporale; CSA, aria secțiunii transversale; LVOT, tractul de flux ventricular stâng; RVOT, tractul de flux ventricular drept.

**Sursă:** valori modificate după: American Society of Echocardiology, Guidelines and Standards. [www.asecho.org/i4a/pages/index.cfm?Pageid=3317](http://www.asecho.org/i4a/pages/index.cfm?Pageid=3317). Accesat în 23 februarie 2010.

**TABELUL 220-14 REZUMAT AL VALORILOR UTILIZATE ÎN FIZIOLOGIA PULMONARĂ**

		Valori tipice	
	Simbol	Bărbat, 40 de ani, 75 kg, 175 cm	Femei, 40 de ani, 60 kg, 160 cm
<b>Mecanica pulmonară</b>			
<b>Complianța pulmonară</b>			
Complianța dinamică la 20 de respirații pe minut	C dyn 20	0.25 ± 0.05 L/cmH <sub>2</sub> O	
Complianța plămânilor (statică)	CL	0.2 L cmH <sub>2</sub> O	
Complianța plămânilor și a toracelui	C(L + T)	0.1 L cmH <sub>2</sub> O	
Presiunea de recul static la capacitatea pulmonară totală	P <sub>st</sub> TLC	25 ± 5 cmH <sub>2</sub> O	
<b>Rezistența la fluxul de aer</b>			
Conductanță specifică	SGa <sub>w</sub>	>0,13 cmH <sub>2</sub> O/s	
Rezistența căilor respiratorii	Raw	<2,5 (cmH <sub>2</sub> O/s)/L	
Rezistența pulmonară	RL (R <sub>L</sub> )	<3,0 (cmH <sub>2</sub> O/s)/L	
<b>Spirometrie – curbe de volum-timp</b>			
Capacitate vitală forțată	FVC/CVF	5,0 L	3,4 L
FEV <sub>1</sub> /FVC	FEV <sub>1</sub> %	80%	78%
Flux expirator maxim	MMEF (FEF 25–75)	4,1 L/s	3,2 L/s
Rata fluxului expirator maxim	MEFR (FEF 200–1200)	9,0 L/s	6,1 L/s
Volum expirator maxim într-o secundă	FEV <sub>1</sub>	4,0 L	2,8 L

(continuare pe pagina următoare)



**TABELUL 220-14** REZUMAT AL VALORILOR UTILIZATE ÎN FIZIOLOGIA PULMONARĂ (CONTINUARE)

		Valori tipice	
	Simbol	Bărbat, 40 de ani, 75 kg, 175 cm	Femei, 40 de ani, 60 kg, 160 cm
Spirometrie – curbe flux-volum			
Flux expirator maxim la 50% din capacitatea vitală expirată	$V_{\max}$ 50 (FEF 50%)	5,0 L/s	4,0 L/s
Flux expirator maxim la 75% din capacitatea vitală expirată	$V_{\max}$ 75 (FEF 75%)	2,1 L/s	2,0 L/s
Presiuni respiratorii statice maxime			
Presiune expiratorie maximă	MEP	>200 cmH <sub>2</sub> O	>140 cmH <sub>2</sub> O
Presiune inspiratorie maximă	MIP	>110 cmH <sub>2</sub> O	>70 cmH <sub>2</sub> O
Schimbul de gaze (la nivelul mării)			
Bicarbonatul arterial	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24 + 2 meq/L	
Capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (o singură respirație)	D <sub>LCO</sub>	37 mL CO/min/mmHg	27 mL CO/min/mmHg
Excesul de baze	BE	0 ± 2 meq/L	
Gradient O <sub>2</sub> alveolar-arterial	P(A – a) <sub>AO<sub>2</sub></sub>	≤2,7 kPa ≤20 kPa (≤24 mmHg)	
pH sângelui arterial	pH	7,40 ± 0,02	
Presiunea arterială a O <sub>2</sub>	Pao <sub>2</sub>	12,7 ± 0,7 kPa (95 ± 5 mmHg)	
Presiunea arterială a CO <sub>2</sub>	Paco <sub>2</sub>	5,3 ± 0,3 kPa (40 ± 2 mmHg)	
Saturația arterială a O <sub>2</sub>	Sao <sub>2</sub>	0,97 ± 0,02 (97 ± 2%)	

Spațiul mort fiziologic, raportul spațiu mort/volum de aer

Repaus	$V_D/V_T$	$\leq 35\% V_T$
Efort		$\leq 20\% V_T$
Volumul spațiului mort	$V_D$	2 mL/kg greutate corporală

#### Volume pulmonare

Capacitate inspiratorie	IC	3.7 L	2.3 L
Capacitate pulmonară totală	TLC	6.9 L	4.9 L
Capacitate reziduală funcțională	FRC	3.3 L	2.6 L
Capacitate vitală	VC	5.0 L	3.4 L
Volum expirator de rezervă	ERV	1.4 L	1.1 L
Volum rezidual	RV	1.9 L	1.5 L

Sursă: A. H. Morris et al.: *Clinical Pulmonary Function Testing. A manual of Uniform Laboratory Procedures*, 2<sup>nd</sup> ed. Salt Lake City, Utah, Intermountain Thoracic Society, 1984.



## ■ DIVERSE (TABELUL 220-15)

TABELUL 220-15 FLUIDE CORPORALE ȘI ALTE DATE GLOBALE

	Valori de referință	
	Unități SI	Unități convenționale
Fluide corporale		
Extracelulare	20-30% din greutatea corporală	
Intracelulare	30-40% din greutatea corporală	
Volumul total al lichidelor din organism	50% (în obezitate) la 70%	
Indicele de masă corporală	18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>	18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>
Lichidul ascitic: vezi <a href="#">Cap. 49</a>		
Sânge		
Volum total		
Bărbați	69 mL/kg de greutate corporală	
Femei	65 mL/kg de greutate corporală	
Volum eritrocital		
Bărbați	30 mL/kg de greutate corporală	1,15-1,21 L/m <sup>2</sup> de suprafață corporală
Femei	25 mL/kg de greutate corporală	0,95-1,00 L/m <sup>2</sup> de suprafață corporală
Volum plasmatic		
Bărbați	39 mL/kg de greutate corporală	
Femei	40 mL/kg de greutate corporală	

# INDEX

- 2-pralidoxim chloride (2-PAM)  
  pentru intoxicația colinergică, 172t  
5'-nucleotidaza (5'-NT), 270, 272  
5-ASA. *Vezi* acid 5-aminosalicilic  
5-azacitidină, pentru sindromul  
  mielodisplazic, 412  
5-fluorouracil (5-FU)  
  pentru cancerul anal, 457  
  pentru cancerul colorectal, 456  
  pentru cancerul de cap și gât, 433  
  pentru cancerul de col uterin, 469  
  pentru cancerul esofagian, 448  
  pentru cancerul gastric, 449  
  pentru cancerul mamar, 446  
  pentru cancerul pancreatic, 458  
  pentru sindromul Zollinger-Ellison,  
    1011  
  pentru tumora carcinoidă, 458  
  toxicitatea, 398t  
5-HIAA. *Vezi* acidul  
  5-hidroxiindolacetic  
5-oxoprolinuria, 20, 21t, 22  
6-mercaptopurina  
  pentru boala inflamatorie intestinală,  
    1015  
  pentru limfomul Burkitt, 423
- A**  
abacavir, pentru HIV/SIDA, 736t, 741  
abatacept, pentru artrita reumatoidă,  
  1074  
abscesul cerebral, 128t, 132, 1270,  
  1280-1282  
  nocardioza, 645-646  
abscesul de nerv, în lepră, 660  
abscesul epidural  
  durerea de gât în, 306  
  *S. aureus*, 586  
  spinal, 113, 129t, 1254  
abscesul hepatic, 535  
  amebian, 549  
abscesul intraabdominal, *E. coli*, 616  
abscesul intraperitoneal, 534  
abscesul pancreatic, 1030  
abscesul perinefretic, 535-536  
abscesul peritonsilar, 642  
abscesul pulmonar, 923, 928-929  
abscesul renal, 535-536  
abscesul splenic, 535  
abscesul visceral, 535-536
- abscesul. *Vezi, de asemenea, localizări  
  specifice*  
  *E. coli*, 616  
  epidural, *S. aureus*, 586  
  intraabdominal, 534-536  
  în lepră, 660  
  nocardioza, 645-646  
  peritonsilar, 642  
  streptococic, 598  
abciximab, pentru afecțiuni trombotice,  
  394  
ABG. *Vezi* Gaze sangvine arteriale  
*Abiotrophia*, infecția, 599  
abirateron, pentru cancerul de prostată,  
  472  
abraziunea de corneă, 343  
absorbția de lichide, în tractul GI,  
  253-254  
ABU. *Vezi* bacteriuria asimptomatică  
abuzul de alcool, 1336  
abuzul de heroină, 1340  
abuzul de narcotice, 1340-1343  
  manifestări clinice, 1341  
  profilaxia, 1342-1343  
  tratamentul, 1341-1342  
    antagoniști opiacei, 1342  
    programe fără medicamente, 1342  
    sevrarea la, 1341-1342  
    supradozare, 1341-1342  
abuzul de substanțe, 1346t-1347t  
  abuzul de narcotice, 1340-1343  
  alcoolismul, 1336-1340  
  la femei, 1377  
ABVD, schema pentru boala Hodgkin,  
  428  
acamprosate, pentru reabilitarea  
  alcoolică, 1340  
acantocite, 292, 375  
acarboză, pentru diabet zaharat, 1142t  
accidentul vascular cerebral indus de  
  căldură, 213  
  fără efort, 213  
  indus de medicamente, 213  
  la efort, 213  
accidentul vascular cerebral ischemic,  
  93-94  
  cauzele, 99-101, 100f  
  tratamentul, 96-99, 98t  
accidentul vascular cerebral, 93-102  
  cauzele, 99-101



embolic, profilaxia, 102, 102t  
 factori de risc pentru, 101, 101t  
 fiziopatologia, 93  
 hemoragic, 93, 95  
 indus de medicamente, 1390t  
 ischemic, 93-94  
     cauzele, 99-101, 100t  
     tratatamentul, 96-99, 98t  
 localizare anatomică a, 94t-95t  
 profilaxia, 101-102, 102t  
 tratamentul, 95-98, 97f  
 vase mici, 93, 95  
 acebutolol, intoxicația, 170t  
 acetaminofen  
     pentru artroză, 1091  
     pentru cefalee de tensiune, 314  
     pentru durere lombară, 303  
     pentru durere, 43, 44t-45t  
     pentru febră, 211  
     pentru migrenă, 310t-312t  
     toxicitatea, 159, 1037  
 acetazolamidă  
     pentru glaucom, 345  
     pentru paralizia periodică, 1314  
     pentru răul de altitudine, 156, 156t  
 achalazia, 251  
 acid 5-aminosalicilic (5-ASA), pentru  
     boala inflamatorie intestinală,  
     1013  
 acid acetilsalicilic, pentru durere,  
     44t-45t  
 acid bicloroacetic, pentru infecția cu  
     HPV, 568  
 acid folinic, pentru intoxicația cu  
     metanol, 179t  
 acid tolfenamic, pentru migrenă, 310t  
 acid tricloroacetic, pentru HPV, 568  
 acid ursodeoxicolic  
     pentru ciroza biliară primară, 1055  
     pentru colangita sclerozantă primară,  
     1026  
     pentru litiaza biliară, 1023  
 acidoza lactică, 20, 21t, 22  
 acidoza metabolică cu gap anionic  
     (AGMA), inductorii, 160t-161t  
     intoxicația, 178t-179t  
 acidoza metabolică, 20-23, 21t  
     cauzele, 20-22, 21t  
     gapul anionic, 20, 21t, 22, 25  
     hipercloremică, 22  
     indusă de medicamente, 21t, 1381t  
     fără gap anionic, 21t, 22, 25  
 acidoza renală tubulară (RTA), 985-986  
     distală (tip I), 985  
     indusă de medicamente, 1388t

proximală (tip II), 985-986  
     tip IV, 986  
 acidoza respiratorie, 24  
 acidoza, 17  
 acidul 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA),  
     urinar, 458  
 acidul fusidic, pentru infecția  
     stafilococică, 590t  
 acidul nicotinic, pentru hiperlipidemie,  
     1177t  
 acidul retinoic  
     pentru acnee, 371  
     pentru cancerul de cap și gât, 433  
     profilaxia, 1371  
     pentru carcinomul cu celule  
         scuamoase, 431  
 acidul *trans*-retinoic, pentru LMA, 406  
 acidul undecilenic, pentru infestația cu  
     dermatofiți, 370  
 aciduria piroglutamică, 20, 21t  
*Acinetobacter*, infecția cu, 619-620  
 acitretin, pentru psoriazis, 367  
 acneea rosacea, 364f, 371  
 acneea vulgaris, 364f, 371  
 acneea, 371  
     indusă de medicamente, 1382t  
 acrodermatita cronică atrofică, 665  
 acromegalia, 1109-1110  
     paraneoplazică, 479, 479t  
 ACS. *Vezi* sindromul coronarian acut  
 ACTH. *Vezi* hormonul  
     adrenocorticotropic  
*Actinobacillus actinomycetemcomitans*,  
     infecția cu. *Vezi* Grupul  
     HACEK, infecția  
 actinomicetomul, 645-646, 647t  
 actinomicoza, 646-648  
 activatorul tisular al plasminogenului  
     (tPA)  
     pentru accidentul vascular cerebral,  
         98, 98t  
     pentru afecțiuni trombotice, 394  
     pentru degerături, 154  
     pentru tromboembolism venos, 933  
 activitatea electrică fără puls, 68, 68f  
 activitatea fizică, 46  
 acuitatea vizuală, 324  
 acuitate vizuală dinamică, pentru vertij,  
     321  
 acupunctura, pentru durere lombară  
     cronică, 304  
 acyclovir  
     pentru encefalita virală, 1279-1280  
     pentru esofagita virală, 252  
     pentru infecția cu herpes zoster, 570t  
     pentru infecția cu HSV, 567, 570t,  
         688, 689t-690t

- pentru infecția cu virus Epstein-Barr, 699  
 pentru infecția cu VZV, 692  
 pentru keratita herpetică, 345  
 pentru meningita virală, 1278  
 pentru pacienții HSCT, 517  
 pentru paralizia Bell, 1246  
 adalimumab  
   pentru artrita psoriazică, 1087  
   pentru artrită reumatoidă, 1074  
   pentru boala inflamatorie intestinală, 1015, 1096  
   pentru psoriazis, 367  
   pentru spondilita ankilozantă, 1083  
 adamantane, pentru gripă, 701, 702t  
 adefovir, pentru hepatita cronică B, 1040, 1041t-1043t  
 ADEM. *Vezi* encefalomielita diseminată acută  
 adenilat kinaza 2, deficiența de, 1069  
 adenom  
   adrenalian, 1127-1128  
   colonic, 452  
   gastric, 450  
   hepatocelular, 457  
   hipofizar. *Vezi* adenomul hipofizar  
   intestin subțire, 451  
   tiroidian, 1124-1126, 1125f  
 adenomul hipofizar, 1105-1108  
   ACTH-secretant, 1105, 1107t, 1127-1128  
   evaluarea hormonală a, 1107t  
   macroadenomul, 1105  
   microadenomul, 1105  
   secretant de gonadotropină, 1107t, 1110-1111  
   secretant de hormon de creștere, 1105, 1107t, 1109-1110  
   secretant de hormon  
     tiroido-stimulant, 1107t, 1111, 1119  
   secretant de prolactină, 1105, 1107t, 1108-1109  
 adenomul suprarenalian, 1127-1128  
 adenomul tiroidian, 1124-1126, 1125f  
 adenomul toxic, 1124  
 adenovirus, 344  
 adenozin deaminază, deficiența de, 1068  
 adenozină  
   pentru aritmii, 876t  
   pentru sindromul  
     Wolff-Parkinson-White, 877  
   pentru tahiaritmii, 869t  
 ADH. *Vezi* hormon ulantidiuretic  
 ADPKD. *Vezi* boala renală polichistică autozomal dominantă  
 adrenalectomia, pentru cancerul de prostată, 472  
 adrenalhiperplazia macronodulară, 478t  
 adrenomieloneuropatia, 1256-1257  
 AED. *Vezi* defibrilator automat extern  
*Aeromonas*, infecția cu, 620  
 afazia de conducere, 336t, 337  
 afazia globală, 336-337, 336t  
 afazia Wernicke, 335, 336t  
 afazia, 335-337, 336t  
 afectarea somnului, la altitudine mare, 157  
 afecțiuni ale joncțiunii neuromusculare, 329t, 330t  
 afecțiuni ale plasmocitelor, 415t, 417f, 423-428  
 afecțiuni ale unității motorii, 330t, 331  
 afecțiuni ale urechii  
   induse de medicamente, 1390t  
   otita externă, 358-359  
   otita medie, 359-360  
   surditatea, 349-353  
 afecțiuni biliare, infecția la pacienții cu cancer, 512t  
 afecțiuni cu autoanticorpi, 54  
 afecțiuni cu complexe imune, 54  
 afecțiuni de coagulare, 390  
   diluționale, 390  
   hemoragia intracraniană în, 96t  
   indusă de medicamente, 1383t  
   în boala hepatică, 273  
   valori de referință pentru testele de laborator, 1394t-1402t  
 afecțiuni hemoragice, 387-391  
   afecțiuni trombocitare, 388-389  
   defecte ale peretelui vaselor sangvine, 389-390  
   gastrointestinale, 261  
   tratamentul, 390-391  
   tulburări de coagulare, 390  
 afecțiuni hemostatice, 391  
 afecțiuni hepatobiliare  
   imagistica în, 274-275, 1022t  
   teste funcționale hepatice în, 272t  
 afecțiuni hepatocelulare, teste funcționale hepatice în, 272t  
 afecțiuni psihice, 1315-1324  
   afecțiuni psihotice, 1319-1320  
   anxietatea, 1320  
   diagnosticul pentru, 1217t  
   DSM-IV Axa I, 1315-1323  
   DSM-IV Axa II, 1315, 1323-1324  
   greață și vărsături în, 245t  
   induse de medicamente, 1391t  
   la femei, 1377  
   oboseala în, 215t



scăderea în greutate în, 219t  
 schizofrenia, 1319-1320  
 sincopa în comparație cu, 319-320  
 tratamentul, 1324-1332  
 tulburări de alimentație, 1333-1336  
 tulburări de personalitate, 1323-1324  
 tulburări de somn și, 339  
 afecțiuni psihotice, 1319-1320  
 afecțiuni tiroidiene, 1116-1126  
 adenomul toxic, 1124  
 gușa nontoxică, 1123-1124  
 gușa toxică multinodulară, 1124  
 hipotiroidism, 1117-1119  
 induse de medicamente, 1380t  
 neoplasme, 1124-1126, 1125f  
 sindromul eutiroidian, 1122-1123  
 tireotoxicoză, 1119-1122  
 afecțiuni trombotice, 391-394  
 tratamentul, 392-394, 393t  
 afecțiuni vasospastice, 891-892  
 afecțiuni vestibulare  
 induse de medicamente, 1390t  
 vertijul, 321  
 afecțiunile glandelor suprarenale,  
 1126-1133  
 hiperfuncția, 1127-1129  
 hipofuncția, 1129-1131  
 afecțiunile peretelui abdominal, durerea  
 în, 240t  
 aflatoxine, carcinomul hepatocelular  
 cu, 457  
 agamaglobulinemia, 1069  
 agent de mobilizare, pentru  
 contaminarea cu radionuclizi,  
 207  
 agenți alchilanți, toxicitatea, 398t  
 agenți antifungici, 744-745  
 agenți antiprotozoare  
 pentru ciclosporiază, 544  
 pentru criptosporidioză, 543  
 pentru giardiază, 542  
 agenți antipseudomonas, 622, 624t-625t  
 agenți antitrombotici  
 pentru accidentul vascular cerebral,  
 99  
 tratament preventiv, 102  
 pentru afecțiuni trombotice, 394  
 pentru glomerulonefrita  
 membranoproliferativă, 975  
 pentru infarct miocardic, 848  
 tratament preventiv, 854  
 agenți antitusivi, 232  
 agenți antivirali  
 pentru keratita herpetică, 345  
 pentru pacienții HSCT, 517  
 pentru primitorii de transplant, 518,  
 520-521

pentru vasculită, 1080  
 agenți blocanți, pentru contaminarea cu  
 radionuclizi, 207  
 agenți cheratinolitici, pentru veruci, 371  
 agenți de diluare, pentru contaminarea  
 cu radionuclizi, 207  
 agenți de scădere a acidului uric, 1093  
 agenți de scădere a glucozei, orali, 1140,  
 1142t  
 agenți imunosupresivi  
 pentru boala inflamatorie intestinală,  
 1015  
 pentru cardiomiopatia dilatativă, 825  
 pentru LES, 1072  
 pentru transplantul hepatic, 1056  
 pentru transplantul renal, 967  
 pentru vasculită, 1080  
 agenți midriatici, pentru ochiul  
 inflammat, 345  
 agenți modifikatori antireumatici  
 (DMARDs), pentru artrita  
 reumatoidă, 1074  
 agenți nervoși, 201-202  
 manifestări clinice ale expunerii, 201  
 tratamentul, 202, 203t  
 agenți perturbatori ai metabolismului,  
 160t-161t  
 agenți topici antifungici, 745  
*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*,  
 infecția cu, 613-614, 614t  
*Aggregatibacter aphrophilus*, infecția cu,  
 613-614, 614t  
 agitația, la pacientul în stadiu terminal,  
 63t  
 aglutinarea, 764  
 agoniști alfa-adrenergici, pentru glaucom,  
 345  
 agoniști dopaminergici  
 pentru acromegalie, 1110  
 pentru boala Parkinson, 1224, 1226t  
 pentru hiperprolactinemie, 1109  
 agorafobia, 1320, 1322  
 agranulocitoza, indusă de medicamente,  
 1383t-1384t  
 AIC. *Vezi* conjunctivita cu incluzii a  
 adultului  
 AIN. *Vezi* nefrita interstițială acută  
 AINS. *Vezi* medicamente  
 antiinflamatorii nonsteroidiene  
 AIP. *Vezi* porfirie acută intermitentă;  
 pneumonia acută interstițială  
 AIVR. *Vezi* ritmul idioventricular  
 accelerat  
 AKI. *Vezi* leziunea renală acută  
 alanin aminotransferaza (ALT), 270,  
 272t

- albastru de metilen, pentru methemoglobină, 177t
- albendazol  
 pentru ascaridiază, 781  
 pentru echinococoză, 790  
 pentru enterobiază, 783  
 pentru filariaza limfatică, 784  
 pentru infestația cu *Taenia solium* și cisticercocoză, 788  
 pentru larva migrans, 780  
 pentru strongiloidoză, 782  
 pentru trichineloză, 779
- ALBP. *Vezi* durerea lombară acută
- albumină  
 gradientul ser-ascită, 276f  
 intravenos, pentru sindromul hepatorenal, 278  
 în urină, 290  
 serică, în boala hepatorenală, 273, 273t
- albuterol  
 intoxicația cu, 166t  
 pentru BPOC, 918-919  
 pentru hiperkaliemie, 18t  
 pentru șocul anafilactic, 139
- alcaloizi de belladonna, intoxicația cu, 168t
- alcaloza hipokaliemică, 480
- alcaloza metabolică, 23-24  
 abordarea pacientului pentru, 23f  
 responsivă la clor, 23-24, 23f  
 rezistentă la clor, 23-24, 23f
- alcaloza respiratorie, 25
- alcaloza, 17
- Alcohol Use Disorder Screening Test (AUDIT), 1337, 1338t
- alcoolismul, 1336-1340, 1346t-1347t  
 consecințele metabolice ale, 1053-1054  
 cronic, 1030  
 demența în, 1213, 1214t  
 tratamentul  
 medicamentos, 1340  
 profilaxia recăderilor, 1340  
 recuperarea, 1339-1340  
 sevrajul acut, 1339
- alefacept  
 pentru artrita psoriazică, 1087  
 pentru psoriazis, 367
- alemtuzumab, pentru LLC, 419
- alendronat, pentru osteoporoză, 1169
- alergia  
 la înțepătura de insecte, 150-151  
 leucocitoza în, 386  
 șocul anafilactic, 138-139
- alexia pură, 336t
- alfa-tocoferol, pentru profilaxia cancerului pulmonar, 1370
- alfavirus, infecția cu, 725
- alilamina, pentru infestația cu dermatofiți, 370
- almotriptan, pentru migrenă, 310t, 312t
- alodinia, 40, 1241
- aloimunizarea, 52
- alopecia, indusă de medicamente, 398t, 1382t
- alopurinol  
 pentru gută, 1093  
 pentru LMC, 409  
 pentru nefrolitiază, 1000t
- alosetron, pentru sindromul intestinului iritabil, 1017t, 1018
- alprazolam  
 dozaj și acțiune, 1328t  
 intoxicația cu, 174t
- alprostadil, injecții, pentru disfuncția erectilă, 1150
- ALT. *Vezi* alanin aminotransferaza
- alteplaza, pentru afecțiuni trombotice, 394
- amantadina  
 intoxicația cu, 168t, 182t-183t  
 pentru boala Parkinson, 1227  
 pentru gripă, 701, 702t  
 pentru sindromul neuroleptic malign, 214
- amaurosis fugax, 94, 326
- AmB, pentru leishmaniază, 773
- ambrisentan, pentru hipertensiunea pulmonară, 898
- amebiaza, 495t  
 diareea, 548-549
- amenoreea, 1150-1153, 1151f  
 primară, 1150  
 secundară, 1150
- amețelile, 320
- amfetamine, intoxicația cu, 166t, 182t
- amfotericina B, 744  
 pentru aspergiloză, 750t  
 pentru blastomicoză, 757  
 pentru candidoză, 253, 747  
 pentru coccidioidomicoză, 756  
 pentru criptococoză, 751  
 pentru fusarioză, 759  
 pentru histoplasmoză, 755t  
 pentru infecția cu *Malassezia*, 757  
 pentru leishmanioză, 773  
 pentru mucormicoză, 753  
 pentru neutropenia febrilă la pacientul cu cancer, 137  
 pentru paracoccidioidomicoză, 758  
 pentru penicilioză, 758



contraindicații, 966t  
 factori care influențează  
     supraviețuirea grefei, 966t  
 FGS și, 974  
 indusă de medicamente, 1388t  
 infecția la primitori, 518, 520  
 rejecția grefei, 965-967  
 tratament imunosupresiv pentru, 967  
 transportul probelor, 488t-493t  
 transpoziția completă de artere mari,  
     815  
 trastuzumab  
     pentru cancerul mamar, 446  
     toxicitatea, 400t  
 tratament antiretroviral, 734, 740-742  
     alegerea, 740-742, 741t, 742t  
     analogi nucleotidici, 735t-736t,  
         740-741  
     analogi nucleozidici, 735t-736t,  
         740-741  
     inhibitori de integrază, 739t, 740  
     inhibitori de intrare, 739t, 740  
     inhibitori de protează, 738t-739t,  
         740-741  
     inhibitori de revers transcriptază,  
         735t-737t, 740-741  
     inițierea, 732  
     testarea rezistenței pentru, 732  
 tratament artroscopic, pentru artroză,  
     1091  
 tratament comportamental-cognitiv  
     (CBT)  
         pentru durerea lombară cronică, 303  
         pentru insomnie, 339-340  
         pentru sindromul de oboseală  
             cronică, 218  
 tratament cu alcali, pentru nefrolitiază,  
     1000t  
 tratament cu fosfor, pentru boala  
     hepatică alcoolică, 1054  
 tratament cu soluție salină  
     pentru alcaloza metabolică, 24  
     pentru cetoacidoza diabetică, 120t  
     pentru hipercalcemie, 136, 480, 1163t  
     pentru hipernatremie, 8  
     pentru hipertensiunea intracraniană,  
         107t  
     pentru hiponatremie, 7, 480  
     pentru intoxicația cu agenți activi pe  
         membrană, 182t-183t  
     pentru SIADH, 136  
     pentru sindromul de liză tumorală,  
         137  
     pentru statusul hiperglicemic  
         hiperosmolar, 121  
 tratament de chelare  
     pentru boala Wilson, 1184-1185

pentru contaminarea cu radionuclizi,  
     207  
 pentru hemocromatoză, 1182  
 pentru intoxicația cu mercur, 187t  
 pentru intoxicația cu plumb, 186t  
 tratament de efort gradat (GET), pentru  
     sindromul de oboseală cronică,  
     218  
 tratament de substituție renală continuă  
     (CRRT), 959  
 tratament electroconvulsivant, 1317  
 tratament fibrinolitic  
     pentru afecțiuni trombotice, 394  
     pentru infarctul miocardic, 845, 847f  
     pentru tromboembolismul venos,  
         933  
 tratament fizic  
     pentru capsulita adezivă, 1099  
     pentru tendinită, 1099  
     pentru vertij, 323t  
 tratament hiposensibilizant, pentru  
     rinita alergică, 1064  
 tratament hormonal postmenopauză,  
     1156-1157  
 tratament prin fereză, 51-54  
 tratamentul antibacterian, 496-505  
     alegerea medicamentului  
         antibacterian, 504  
     farmacocinetica, 500  
     interacțiuni medicamentoase cu,  
         503t-504t, 505  
     mecanisme de acțiune a  
         medicamentelor, 496, 497t-499t,  
         499  
     pentru abcesul intraabdominal,  
         534-536  
     pentru boala diverticulară, 1018  
     pentru bronșiectazie, 928  
     pentru campilobacterioză, 546  
     pentru cordul pulmonar, 886  
     pentru endocardita infecțioasă, 524,  
         526t-528t, 528-532, 531t  
     pentru epididimită, 553  
     pentru holeră, 540  
     pentru infecția cu *Clostridium*  
         *difficile*, 550-551  
     pentru insuficiența renală acută, 959  
     pentru lung pulmonar, 928-929  
     pentru pacienții HSCT, 516  
     pentru pacienții neutropenici febrili,  
         514, 515f  
     pentru pancreatită, 1028-1029  
     pentru peritonită, 533-534  
     pentru primitorii unui transplant,  
         518, 520  
     pentru pseudoobstrucția intestinală,  
         1019

valdecoxib, pentru durere, 44t-45t  
 valganciclovir  
   pentru esofagita virală, 252  
   pentru infecția cu citomegalovirus, 696  
 valproat/ acid valproic  
   dozaj și efecte secundare ale, 1332t  
   intoxicația cu, 173t  
   pentru convulsii, 1206t, 1212t  
   pentru mioclonii posthipoxice, 116  
   pentru mioclonii, 335  
   pentru profilaxia migrenei, 313t  
   pentru status epilepticus, 117f  
   pentru tulburarea bipolară, 1319  
 Valsalva, manevra, 799t, 1238  
 Valsalva, raportul, 1238  
 valsartan  
   pentru hipertensiunea arterială, 838t  
   pentru infarctul miocardic, 848  
   pentru insuficiența cardiacă, 882t  
 valva bicuspidă aortică, congenitală, 814  
 valvotomia, pentru stenoza mitrală, 816  
 valvuloplastie, pentru stenoza mitrală, 816  
 vancomicina  
   mecanism/rezistența la, 497t  
   pentru abcesul cerebral, 128t, 1281  
   pentru abcesul epidural, 129t  
   pentru artrita infecțioasă, 576  
   pentru endocardita acută bacteriană, 129t  
   pentru endocardita infecțioasă, 526t-528t, 528-529  
   pentru eritrodermie, 127t  
   pentru fasciita necrotizantă, 571t  
   pentru infecția clostridiană, 641t  
   pentru infecția cu *Clostridium difficile*, 550-551  
   pentru infecția cu *Corynebacterium*, 602-603  
   pentru infecția cu MRSA, 570t  
   pentru infecția mixtă anaerobă, 643  
   pentru infecția pneumococică, 582-583  
   pentru infecția stafilococică, 589, 590t-591t, 592  
   pentru infecția streptococică, 598-599  
   pentru meningita bacteriană, 128t, 1275t, 1276t  
   pentru osteomielită, 578t  
   pentru peritonită, 534  
   pentru piomiozită, 574  
   pentru pneumonie, 924t, 926t  
   pentru purpura fulminans, 127t  
   pentru sepsis/șoc septic, 77t, 126t

  pentru sepsisul post-splenectomie, 126t  
   pentru sindromul șocului septic, 127t  
   reacții secundare la, 501t  
 VAP. Vezi pneumonia asociată ventilației  
 vardenafil, pentru disfuncția erectilă, 1149  
 varenicline, pentru stoparea fumatului, 1372  
 varice esofagiene, 1058-1059  
   profilaxia hemoragiei inițiale, 1059  
   tratamentul  
     hemoragia acută, 1058  
     profilaxia hemoragiei recurente, 1058-1059  
 varice gastroesofagiene, 262, 266  
 varicela, 688, 691-692  
   ca armă biologică, 194, 196t  
   hemoragică, 198  
   malignă, 198  
   microbiologie și manifestări clinice, 194, 198  
   nosocomială, 510  
   tratamentul, 196t, 198  
   vaccinarea și profilaxia, 198  
 varicela-zoster, vaccin, 520t, 693  
 varicocelul, 1147-1148  
 variola majoră, 194-198, 196t  
 variola minoră, 194-198  
 vasculita crioglobulinemică, 1079  
 vasculită, 373, 1078-1082  
   abordarea pacientului pentru, 1079-1080, 1080f  
   afecțiuni care mimează, 1081t  
   complicații renale ale, 997  
   crioglobulinemică, 1079  
   cutanată idiopatică, 1079  
   cutanată, 373  
   în sistemul nervos central, 1079  
   n 372-373  
   neuropatia în, 1298  
   sindromul vasculitic primar, 1078-1079  
   sindromul vasculitic secundar, 1079  
   tratamentul, 373, 1080-1082  
 vasoconstrictoare  
   pentru insuficiența cardiacă, 884t  
   pentru rinita alergică, 1064  
 vasodilatatoare  
   pentru cardiomiopatia dilatativă, 825  
   pentru hipertensiunea pulmonară, 898  
   pentru infarctul miocardic, 849-850, 850t, 853  
   pentru insuficiența aortică, 821



voriconazol, 744-745  
 pentru aspergiloză, 750t  
 pentru candidoză, 747  
 pentru fusarioză, 759  
 pentru scedosporioza, 759  
 vorinostat, toxicitatea, 399t  
 VRE. *Vezi* enterococci rezistenți la vancomicină  
 VSD. *Vezi* defectul septal ventricular  
 VZV, infecția cu. *Vezi* infecția cu virusul varicelo-zosterian

**W**

warfarina  
 pentru afecțiuni trombotice, 392, 394  
 pentru cardiomiopatia dilatativă, 825  
 pentru fibrilația atrială, 877, 1121  
 pentru hipertensiunea pulmonară, 898  
 pentru profilaxia accidentului vascular cerebral, 102, 102t  
 pentru profilaxia trombozei venoase profunde, 893  
 pentru sindromul anticorpilor antifosfolipidici, 1077  
 pentru stenoza mitrală, 816  
 pentru tromboembolia venoasă, 932  
 pentru tromboza venei renale, 992  
 pentru venoasă boala venoasă, 893  
 Weber, testul, 349  
 Wegener, granulomatoza, 977t, 1078  
 Weil, sindromul, 667-668  
 Wenckebach, perioade, 866, 866f  
 West Nile virus (WNV), encefalita, 722, 723t, 1278-1279  
 Wilson, boala, 1184-1185  
 Winter, formula, 19  
 Winterbottom, semnul, 775  
 Wiskott-Aldrich, sindromul, 1069  
 WNV, encefalita. *Vezi* encefalita cu virus West Nile  
*Wolbachia*, endosimbiont, 785  
 Wolff-Parkinson-White (WPW), sindromul, 804t, 867, 868f, 877-878  
 World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Scale, pentru hemoragia subarahnoidiană, 104t  
 WPW, sindromul. *Vezi* sindromul Wolff-Parkinson-White  
*Wuchereria bancrofti*, infecția cu. *Vezi* filariaza

**X**

xantelasma, 364f, 1175  
 xantomul eruptiv, 1175

xantomul palmar, 1179  
 xantomul tendinos, 1175  
 xantomul tuberoeruptiv, 1179  
 xantomul tuberos, 1175  
 xantomul, 1175, 1179  
 XDR, tuberculoza. *Vezi* tuberculoza rezistentă la medicamente  
 xerostomia, 1077

**Y**

yaws, 666-667  
 yellow jacket sting, 150-151  
*Yersinia pestis*. *Vezi* pesta  
 yersinioza, diareea, 548

**Z**

zafirlukast  
 pentru astmul bronșic, 910  
 pentru urticarie/angioedem, 1063  
 zaleplon  
 intoxicația cu, 175t  
 pentru insomnie, 340  
 zanamivir, pentru gripă, 701, 702t  
 zgomote cardiace, 796-798, 796f  
 clacment de deschidere, 797  
 clicul de ejecție, 797  
 clicul mediosistolic, 798  
 efectele intervențiilor fiziologice și farmacologice, 799t  
 S1 până la S4, 796-797  
 zidovudine (AZT, azidothymidine)  
 pentru HIV/SIDA, 735t  
 pentru leucemia cu celule T/limfomul adultului, 423  
 Zieve, sindromul, 1052  
 zinc, deficiența de, 51t  
 zinc, suplimentarea  
 pentru degenerarea maculară, 347  
 pentru encefalopatia hepatică, 1060  
 pentru Wilson's boala, 1184-1185  
 ziprasidone  
 dozaj și efecte secundare, 1331t  
 pentru schizofrenie, 1319  
 zoledronat  
 pentru hipercalcemie, 136, 480, 1163t  
 pentru osteoporoză, 1169  
 Zollinger-Ellison, sindromul, 459, 459t, 1009-1011, 1010t  
 zolmitriptan, pentru migrenă, 310t, 312t  
 zolpidem  
 intoxicația cu, 175t  
 pentru insomnie, 340  
 zona zoster oftalmică, 691-692  
 zonisamide  
 intoxicația cu, 173t  
 pentru convulsii, 1210t

# GLOSAR

<b>A<sub>2</sub></b>	zgomotul aortic 2	<b>EEG</b>	electroencefalogramă
<b>AAN</b>	anticorpi antinucleari	<b>ELISA</b>	testul de imunoadsorbtie cu anticorpi marcați enzimatic ( <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> )
<b>ABG</b>	gaze sangvine arteriale	<b>EMG</b>	electromiogramă
<b>ADH</b>	hormonul antidiuretic	<b>EOM</b>	mișcări extraoculare
<b>AINS</b>	antiinflamatoare nesteroidiene	<b>EP</b>	embolie pulmonară
<b>AIT</b>	accident vascular ischemic tranzitor	<b>FA</b>	fibrilație atrială
<b>AR</b>	artrita reumatoidă	<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (SUA)
<b>ARDS</b>	sindromul de detresă respiratorie a adultului	<b>FSH</b>	hormonul de stimulare foliculară
<b>AS</b>	atriul stâng	<b>G6PD</b>	glucozo-6-fosfat dehidrogenază
<b>AST</b>	aspartat aminotransferază	<b>GI</b>	gastrointestinal
<b>ATI</b>	secția de terapie intensivă	<b>Hb</b>	hemoglobină
<b>BA</b>	boala Alzheimer	<b>HDL</b>	lipoproteine cu densitate înalță
<b>BP</b>	boala Parkinson	<b>HIV</b>	virusul imunodeficienței umane
<b>BPOC</b>	boala pulmonară obstructivă cronică	<b>HLG</b>	hemoleucogramă
<b>BRD</b>	bloc de ramură dreaptă	<b>HPV</b>	papilomavirusul uman
<b>BRS</b>	bloc de ramură stângă	<b>Ht</b>	hematocrit
<b>CF</b>	fixarea complementului	<b>i.m.</b>	intramuscular
<b>CID</b>	coagulare intravasculară diseminată	<b>i.v.</b>	intravenos
<b>CMV</b>	citomegalovirus	<b>ICC</b>	insuficiență cardiacă congestivă
<b>CPK</b>	creatinfosfokinază	<b>ICRS</b>	infecții de căi respiratorii superioare
<b>CPT</b>	capacitate pulmonară totală	<b>IFN</b>	interferon
<b>CPV</b>	contractii premature ventriculare	<b>Ig</b>	imunoglobuline
<b>CT</b>	tomografie computerizată	<b>IL</b>	interleukină
<b>DAS</b>	deviație axială stângă	<b>IM</b>	infarct miocardic
<b>DPAC</b>	dializă peritoneală ambulatorie continuă	<b>IMC</b>	indexul de masă corporală
<b>EBV</b>	virusul Epstein-Barr		
<b>ECG</b>	electrocardiogramă		



# GLOSAR

ITU	infecții de tract urinar	SARS	sindrom respirator acut sever
IVP	pielogramă intravenoasă	SIDA	sindromul imunodeficienței umane
LCR	lichid cefalorahidian	SLA	scleroza laterală amiotrofică
LDH	lactat dehidrogenază	SNC	sistem nervos central
LDL	lipoproteine cu densitate joasă	SPECT	tomografia computerizată cu emisia unui singur foton
LES	lupus eritematos sistemic	TA	tensiune arterială
LH	hormonul luteinizant	TFH	teste funcționale hepatice
LLC	leucemie limfocitară cronică	TFP	teste funcționale pulmonare
LMC	leucemie mieloidă cronică	TNF	factor de necroză tumorală
ORL	oto-rino-laringologie	TP	timp de protrombină
p.o.	per os	TPT	timp parțial de tromboplastină
$P_2$	zgomot doi pulmonar	TR	tușeu rectal
$P_{aO_2}$	presiunea parțială a $O_2$ în sângele arterial	TVP	tromboză venoasă profundă
$P_{AO_2}$	presiunea parțială a $O_2$ în sângele alveolar	UV	ultraviolete
PCR	reacția de polimerizare în lanț	VCI	vena cava inferioară
PL	puncție lombară	VCS	vena cava superioară
PMN	polimorfonucleare	VD	ventricul drept
PPD	proteină purificată derivată, test cutanat pentru tuberculoză	VDRL	test pentru depistarea sifilisului
PVC	presiune venoasă centrală	VEMS	volumul expirator maxim pe secundă
PVJ	presiune venoasă jugulară	VHS	virusul herpes simplex
RFG	rata de filtrare glomerulară	VS	ventricul stâng
s.c.	subcutanat	VSH	viteza de sedimentare a hematiilor
s.l.	sublingual	VZV	virusul varicelo-zosterian
S1, ... S4	zgomote cardiace, de la 1 la 4		

LONGO  
FAUCI  
KASPER  
HAUSER  
JAMESON  
LOSCALZO

# HARRISON

MANUAL DE MEDICINA

Având la bază ediția a 18-a a renumitului *Harrison's Principles of Internal Medicine*, această lucrare cuprinde aspectele esențiale ale diagnosticului, ale manifestărilor clinice și ale tratamentului celor mai importante afecțiuni care se pot întâlni în practica medicală curentă.

Manualul reprezintă o sursă rapidă de informații atât pentru studenți, cât și pentru clinicieni. Datorită formatului său, este ușor de consultat, cititorul putând localiza cu rapiditate informația dorită pentru formularea diagnosticului inițial, o descriere sumară a fiziopatologiei și o schiță de tratament în timpul scurt pe care îl oferă consultația în cabinetul medical.

Utilizând scheme, grafice, algoritmi și tabele, lucrarea acoperă fiecare arie a medicinei clinice, incluzând:

- etiologia și epidemiologia
- fiziopatologia relevantă clinic
- semne și simptome
- diagnosticul diferențial
- examene de laborator
- tratament medicamentos
- recomandări practice